

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019843

International filing date: 28 December 2004 (28.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-436992
Filing date: 29 December 2003 (29.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

28.12.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 2 9 日
Date of Application:

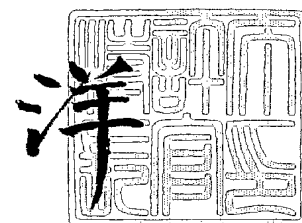
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 3 6 9 9 2
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 4 3 6 9 9 2]

出 願 人 萬有製薬株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 2 月 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 5 - 3 0 0 6 8 1 8

【書類名】 特許願
【整理番号】 0346
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D235/06
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所
 【氏名】 野々下 克昌
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所
 【氏名】 荻野 悦夫
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所
 【氏名】 石川 誠
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所
 【氏名】 坂井 富美子
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所
 【氏名】 渡辺 ひとみ
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所
 【氏名】 長江 義和
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所
 【氏名】 塚原 大介
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所
 【氏名】 荒川 佳介
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所
 【氏名】 西村 輝之
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所
 【氏名】 永木 淳一
【特許出願人】
 【識別番号】 000005072
 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 3 号
 【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社
 【代表者】 長坂 健二郎
 【電話番号】 03(3270)3222

【提出物件の目録】

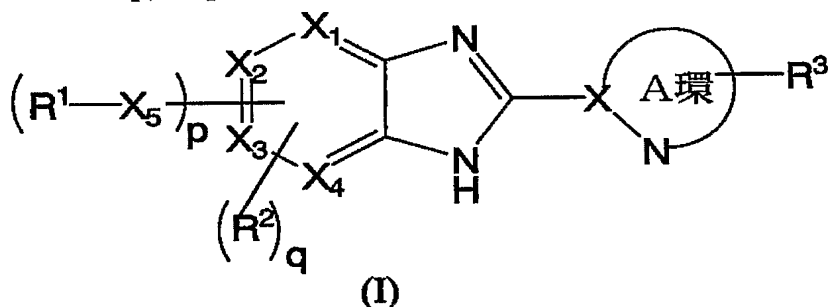
【物件名】	特許請求の範囲	1
【物件名】	明細書	1
【物件名】	要約書	1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

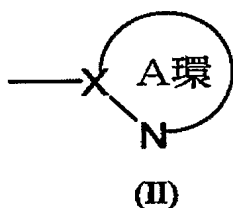
式 (I)

【化 1】



[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、下記式 (II)]

【化 1】



で表される 5 乃至 6 員の単環の含窒素ヘテロ芳香環式基を示すか、或いは、該ヘテロ環とフェニル基又は 6 員の含窒素ヘテロ芳香環式基とが縮合した双環基を示し、

R^1 は、それぞれ独立して、アリーール- Z^1 、ヘテロ環- Z^1 、 C_3-7 シクロアルキル- Z^1 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ 及び $-CH(OH)CH_3-aF_a$ からなる群より選択される基を示し (該 R^1 は、それぞれ独立して、1 乃至 3 の R^4 で置換されていてもよい)、

X_5 は、それぞれ独立して、 $-O-Z-$ 、 $-O-Z-O-Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-OC(O)-Z-$ 、 $-S-Z-$ 、 $-SO-Z-$ 、 $-SO_2-Z-$ 、 $-N-(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)SO_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-C\equiv C-Z-$ 、 $-N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)N(R^6)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)S(O)_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$ 、 $-Z-$ 、 $-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-O-Z-N(R^6)-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-Z-C(O)-$ 又は単結合を示し、

Z は、それぞれ独立して、単結合、 C_2-6 アルケニレン又は $-(CH_2)_r-C(R^6)_2-(CH_2)_s-$ を示し、

R^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_3-aF_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ 、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アミノ、 $-NH-C_1-4$ アルキル、 $-N$ -ジ- $(C_1-4$ アルキル)、 CN 、ホルミル、フェニル及び C_1-6 アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R^3 は、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 $(CH_2)_{0-3}$ アリーール、 $(CH_2)_{0-3}$ ヘテロ環、 $(CH_2)_{0-3}C_3-7$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_1-6 アルキル- OH 、ハロゲン、 C_1-6 アルキル-ハロゲン、 OC_1-6 アルキル、 $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^7$ 、 SH 、 SO_3 、オキソ、チオキソ、アミノ、 CN 、 $(CH_2)_{0-3}NH SO_2 R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^7$

、 $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3} \text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3} \text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3} \text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2-\text{R}^7$ 及び $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{S}(\text{O})_2 \text{NHC}(\text{O})-\text{R}^7$ からなる群よりそれぞれ独立して、1又は2以上選択される前記A環上に有していてもよい置換基を示し（該 R^3 中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、 $\text{N}-\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ、N、 $\text{N}-\text{ジー}-\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ又は OC_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。）

R^4 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-\text{CH}_3-\text{a F}_a$ 、CN、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、 C_{1-6} アルキル又は $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、 R^5-X_6 を示し、

R^5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_3-\text{a F}_a$ 、CN、ヒドロキシ、アミノ、 COOH 及び $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキルからなる群より選択される基を示し、

X_6 は、独立して、前記 X_5 と同様の基を示し、

Z^1 は、それぞれ独立して、単結合、 C_{2-6} アルケニレン又は $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{R}^{6a})_2-(\text{CH}_2)_s-$ を示し、

R^6 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-4} アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルを示し、

R^{6a} は、独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は $-\text{C}_{2-4}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルを示し、

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロ環、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル- OH 、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^6)$ C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})\text{C}_{1-6}$ アルキルを示し（該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{N}-\text{ジー}-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 及び OC_{1-4} アルキルで1又は2以上置換されていてもよい。）

a は、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、

p は、1乃至3の整数を示し、

q は、0乃至3の整数を示し、

かつ、 $p+q$ は、2、3又は4を示し、

r は、0乃至3の整数を示し、

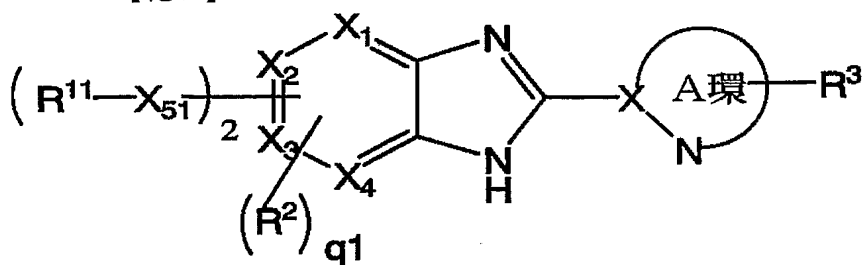
s は、0乃至3の整数を示し、

かつ、 $r+s$ は4以下の整数を示す。]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式(I-1)

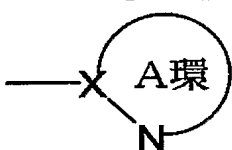
【化1】



(I-1)

〔式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁、X₂、X₃及びX₄は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、
A環は、下記式 (II)

【化1】



(II)

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該A環は、1又は2以上のR³で置換されていてもよい）、

R¹¹は、それぞれ独立して、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該R¹¹は、それぞれ独立して、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい。）、

X₅₁は、それぞれ独立して、-O-、-O-C₁₋₆アルキル-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)₂N-又は-N-S(O)₂-を示し、

R²は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、-(CH₂)₁₋₄OH、-CH_{3-a}F_a、-(CH₂)₁₋₄CH_{3-a}F_a、-OCH_{3-a}F_a、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アミノ、-NH-C₁₋₄アルキル、-N-ジ- (C₁₋₄アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及びC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R³は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、(CH₂)₀₋₃アリール、(CH₂)₀₋₃ヘテロ環、(CH₂)₀₋₃シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-OH、ハロゲン、C₁₋₆アルキル-ハロゲン、OC₁₋₆アルキル、(CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₂R⁷、SH、SO₃、チオキソ、アミノ、CN、(CH₂)₀₋₃NHSO₂R⁷、(CH₂)₀₋₃COOH、(CH₂)₀₋₃-O-(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)OR⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NH₂、(CH₂)₀₋₃C(O)NH(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃NH(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃NHC(O)R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NHS(O)₂-R⁷及び(CH₂)₀₋₃S(O)₂NHC(O)-R⁷からなる群より選択される基を示し（該R³中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、N-C₁₋₄アルキルアミノ、N、N-ジ-C₁₋₄アルキルアミノ又はOC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい。）、

R⁴は、それぞれ独立して、ハロゲン、-CH_{3-a}F_a、CN、アミノ、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-COOH、-C(O)OC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、C₁₋₆アルキル又は-C(O)OC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、R⁵-X₆を示し、

R^5 はハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-CH_3 - a F_a$ 、 CN 、ヒドロキシ、アミノ、 $COOH$ 及び $-C(O)OC_1 - 6$ アルキル からの群より選択される基を示し、

X_6 は、前記 X_5 と同様の基を示し、

R^6 は、独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキル 又は $C_2 - 4$ アルキル- $O-C_1 - 4$ アルキルを示し、

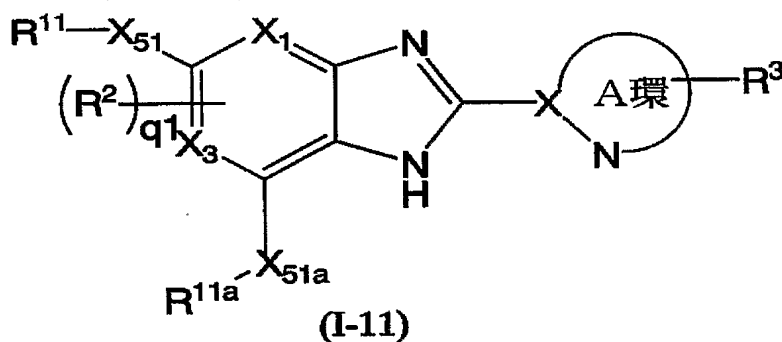
R^7 は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、ヘテロ環、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル- OH 、 $COOH$ 、 $C(O)OC_1 - 6$ アルキル、 $N(R^6)$ $C_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ アルキル、 $C_0 - 6$ アルキル $OC(O)C_1 - 6$ アルキル、 $C(OH)(C_1 - 6$ アルキル) アルキル $C_1 - 6$ アルキルを示し (該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環 又は シクロアルキルは、さらに、 $C_1 - 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 CN 、アミノ、 $-NH-C_1 - 4$ アルキル、 $-N$ -ジ- ($C_1 - 4$ アルキル) 及び $OC_1 - 4$ アルキル で置換されていてもよい。)、

a は、それぞれ独立して、1、2 又は 3 を示し、

q_1 は、0 乃至 2 の整数を示す] で表される化合物 又は その薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 (I-11)

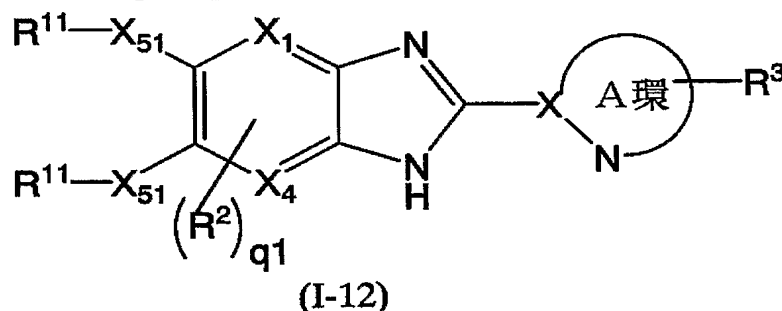


[式中、 X_{51a} は、前記 X_{51} と同様の基を示し、 R^{11a} は、前記 R^{11} と同様の基を示し、他の記号は前記と同じ] で表される請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I-12)

【化 1】

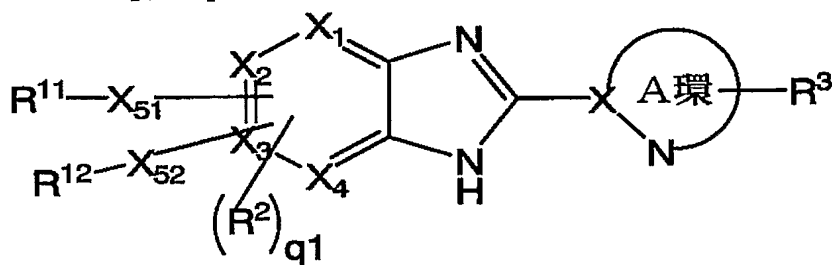


[式中の記号は、それぞれ独立して、前記と同じ] で表される請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】

式 (I-2)

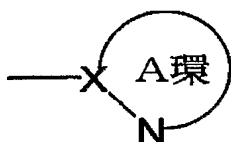
【化1】



(I-2)

〔式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁、X₂、X₃及びX₄は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、下記式 (I I)

【化1】



(II)

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該A環は、1又は2以上のR³で置換されていてもよい）、

R^{1 1}は、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該R^{1 1}は、それぞれ独立して、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい。）、

R²は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_3-aF_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ 、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アミノ、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-N$ ージー（C₁₋₄アルキル）、CN、ホルミル、フェニル及びC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R³は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、 $(CH_2)_{0-3}$ アリール、 $(CH_2)_{0-3}$ ヘテロ環、 $(CH_2)_{0-3}$ シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-OH、ハロゲン、C₁₋₆アルキル-ハロゲン、OC₁₋₆アルキル、 $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^7$ 、SH、SO₃、チオキソ、アミノ、CN、 $(CH_2)_{0-3}NH SO_2 R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NHS(O)_2-R^7$ 及び $(CH_2)_{0-3}S(O)_2NHC(O)-R^7$ からなる群より選択される基を示し（該R³中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、N-C₁₋₄アルキルアミノ、N、N-ジ-C₁₋₄アルキルアミノ又はOC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい。）、

R⁴は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-CH_3-aF_a$ 、CN、アミノ、C₁₋₆アルキル-OC₁₋₆アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、C₁₋₆アルキル又は $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、R⁵-X₆を示し、

R⁵は、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_3-aF_a$ 、CN、ヒドロキシ、アミノ、COOH及び $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよく、

R⁷は、水素、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロ環、C₃₋₇シクロアルキル、ヒド

ロキシ、 C_1-6 アルキル-OH、COOH、 $C(O)OC_1-6$ アルキル、 $N(R^6)$ C_1-6 アルキル、 OC_1-6 アルキル、 C_0-6 アルキル $C(O)C_1-6$ アルキル、 $C(OH)(C_1-6$ アルキル) アルキル C_1-6 アルキルを示し (該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 C_1-4 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、 $-NH-C_1-4$ アルキル、 $-N$ -ジ- (C_1-4 アルキル) 及び OC_1-4 アルキルで1又は2以上置換されていてもよい。)、

X_6 は、それぞれ独立して、前記 X_5 と同様の基を示し、

X_{51} は、 $-O-$ 、 $-O-C_1-6$ アルキル、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2N-$ 又は $-N-S(O)_2-$ を示し、

X_{52} は、 $-O-$ 、 $-O-C_1-6$ アルキル、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2N-$ 又は $-N-S(O)_2-$ を示し、

R^{12} は、炭素数3乃至8の低級アルキル基、炭素数3乃至8のシクロアルキル基 (該低級アルキル基又はシクロアルキル基中の炭素原子の1乃至3が、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよい (窒素原子、硫黄原子、酸素原子が X_{52} に結合する位置は、除く) (該 R^{12} は、それぞれ独立して、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい) を示し、

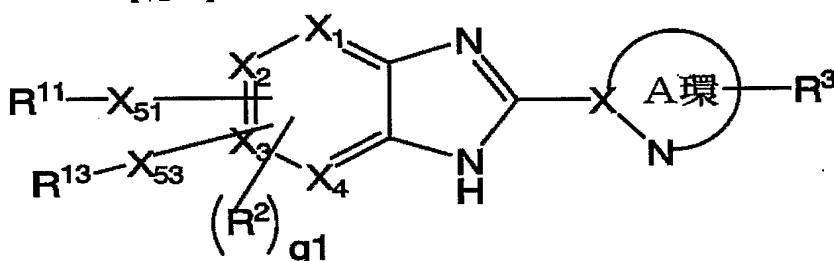
a は、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、

$q1$ は、0乃至2の整数を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

式 (I-3)

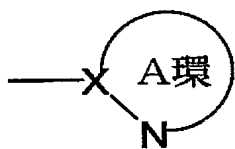
【化1】



(I-3)

[式中、 X は、炭素原子又は窒素原子を示し、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、 A 環は、下記式 (II)

【化1】



(II)

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し (該 A 環は、1又は2以上の R^3 で置換されていてもよい)、

R^{11} は、アリール基又はヘテロアリール基を示し (該 R^{11} は、それぞれ独立して、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい。)、

R^{13} は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有する脂肪族ヘテロ環基を示し、

R^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_3-aF_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ 、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アミノ、 $-NH-C_1-4$ アルキル、 $-N$ -ジ- (C_1-4 アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及び C_1-6 アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R^3 は、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $(CH_2)_0 - 3$ アリール、 $(CH_2)_0 - 3$ ヘテロ環、 $(CH_2)_0 - 3$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル-OH、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル-ハロゲン、 $OC_1 - 6$ アルキル、 $(CH_2)_0 - 3 S(O)_0 - 2 R^7$ 、SH、 SO_3 、チオキソ、アミノ、CN、 $(CH_2)_0 - 3 NH SO_2 R^7$ 、 $(CH_2)_0 - 3 COOH$ 、 $(CH_2)_0 - 3 -O-$ $(CH_2)_0 - 3 R^7$ 、 $(CH_2)_0 - 3 C(O) (CH_2)_0 - 3 R^7$ 、 $(CH_2)_0 - 3 C(O) OR^7$ 、 $(CH_2)_0 - 3 C(O) NH_2$ 、 $(CH_2)_0 - 3 C(O) NH (CH_2)_0 - 3 R^7$ 、 $(CH_2)_0 - 3 NH (CH_2)_0 - 3 R^7$ 、 $(CH_2)_0 - 3 NHC(O) R^7$ 、 $(CH_2)_0 - 3 C(O) NHS(O)_2 - R^7$ 及び $(CH_2)_0 - 3 S(O)_2 NHC(O) - R^7$ からなる群より選択される基を示し（該 R^3 中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、 $C_1 - 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、 $N - C_1 - 4$ アルキルアミノ、N、 $N - ジー - C_1 - 4$ アルキルアミノ又は $OC_1 - 4$ アルキルで置換されていてもよい。）

X_{51} は、 $-O-$ 、 $-O - C_1 - 6$ アルキル、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2 -$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2 N-$ 又は $-N - S(O)_2 -$ を示し、

X_{53} は、単結合を示し、

R^4 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-CH_3 - a F_a$ 、CN、アミノ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O) OC_1 - 6$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、 $C_1 - 6$ アルキル又は $-C(O) OC_1 - 6$ アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、 $R^5 - X_6$ を示し、

R^5 は、水素原子、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-CH_3 - a F_a$ 、フェニル、ナフチル、ヘテロ環及び $C_3 - 7$ シクロアルキルからなる群より選択される基を示し、 R^5 はハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-CH_3 - a F_a$ 、CN、ヒドロキシ、アミノ、 $COOH$ 及び $-C(O) OC_1 - 6$ アルキルからなる群より選択される基で 1 又は 2 以上置換されていてもよく、

X_6 は、前記 X_5 と同様の基を示し、

R^6 は、独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキル又は $C_2 - 4$ アルキル-O- $C_1 - 4$ アルキルを示し、

R^7 は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、ヘテロ環、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル-OH、 $COOH$ 、 $C(O) OC_1 - 6$ アルキル、 $N(R^6)$ $C_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ アルキル、 $C_0 - 6$ アルキル $C(O) C_1 - 6$ アルキル、 $C(OH) (C_1 - 6$ アルキル) アルキル $C_1 - 6$ アルキルを示し（該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 $C_1 - 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、 $-NH - C_1 - 4$ アルキル、 $-N - ジー - (C_1 - 4$ アルキル) 及び $OC_1 - 4$ アルキルで置換されていてもよい。）

a は、それぞれ独立して、1、2 又は 3 を示し、

q_1 は、0 乃至 2 を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 の全てが炭素原子である請求項 1 乃至 6 のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

5-（4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール、

5-（4-メチルスルホニル-フェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール、

5-（2-メトキシ-フェノキシ）-6-（4-メタンズルホニル-フェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-（2-シアノ-フェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-6-（4-メチルスルホニル-フェノキシ）-1H-ベンズイミダゾール、

5- (2-アセチルフェノキシ) - 6- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ) -
2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6- (ピリジン-
3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-メトキシフェノキシ) - 6- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 2-
ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ) - 6- (2-メタンスルホニルフェノ
キシ) - 2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-カルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (ピリジン-3-
イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-カルバモイルフェノキシ) - 6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 2-チア
ゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-カルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-カルバモ
イルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (3-カルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-カルバモ
イルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩、
5- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-カル
バモイルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6- (2-カル
バモイルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-カルバモイルフェノキシ) - 6- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ
) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-カルバモイルフェノキシ) - 6- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ
) - 2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-カルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (4- (2- (2,
2, 2-トリフルオロアセトキシ) - エチル) - フェノキシ) - 1H-ベンズイミ
ダゾール・トリフルオロ酢酸塩、
5- (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 6- (2-メチルカルバモイルフェノキシ
) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ) - 6- (2-メチルカルバモイルフェ
ノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-1,
2, 4-オキサジアゾール-3-イルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-メトキシフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (ピリジン-3-イル
オキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
6- (3-メトキシフェノキシ) - 4- (2-メトキシフェノキシ) - 2-ピリジン
-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-メトキシフェノキシ) - 6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 2-チアゾ
ール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
6- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ) - 4- (1-メチル-2-オキソ-1,
2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイ
ミダゾール、
4- (2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ) - 6- (4-ジメチルカル
バモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-シアノフェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチルカ
ルバモイルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-フルオロフェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチル
カルバモイルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-フルオロフェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-メチルス
ルホニルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、

- 4- (2-アセチル-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 4- (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 4- (2-メトキシ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-メチルスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 4- (2, 5-ジフルオロ-フェノキシ) - 2- (ピラジン-2-イル) - 6- (4-メチルスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 4- (2-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
- 6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
- 4- (2-カルバモイル-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 1- (2- (6- (4-オキサゾール-5-イル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
- 3- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ベンゾニトリル、
- 5- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ピリジン-2-カルボニトリル、
- 1- (2- (6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
- 1- (2- (2-ピリジン-2-イル-6- (キノリン-6-イルオキシ) 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
- 4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - 2-メチル-ベンゾニトリル、
- 1- (2- (2-ピリジン-2-イル-6- (キノリン-3-イルオキシ) 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
- 1- (2- (6- (4-アセチル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
- 4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド、
- 1- (2- (6- (4- (プロパン-2-スルホニル) - フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
- 1- (2- (6- (4-ヒドロキシメチル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
- 4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N, N-ジメチル-ベンズアミド、
- 4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N-メチル-ベンズアミド、
- 1- (2- (2-ピリジン-2-イル-6- (4- (ピロリジン-1-カルボニル) - フェノキシ) - 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
- 1- (2- (6- (4- (5-メチル- (1, 2, 4) オキサジアゾール-3-イル) - フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
- 1- (2- (6- (3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、

5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリミジン-2-カルボニトリル、
2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド、
2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド、
2-(6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド、
 1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン又は
 1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシーエタノンである化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

2 型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下の

(1) - (3) からなる医薬組成物

(1) 請求項 1 乃至 8 のいずれかの請求項に記載の化合物、

(2) 以下の (a) - (g) からなる群より選択される 1 又は 2 以上の化合物

(a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビスーグアニド

(c) PPAR アゴニスト

(d) インスリン

(e) ソマトスタチン

(f) α -グルコシダーゼ 阻害剤、及び

(g) インスリン

(3) 薬学的に許容される担体。

【請求項 10】

請求項 1 乃至 8 のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

【請求項 11】

請求項 1 乃至 9 のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防のための薬剤。

【請求項 12】

請求項 1 乃至 9 のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防のための薬剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】新規 2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤に関する。さらに、新規な新規 2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

グルコキナーゼ (GK) (ATP:D-hexose 6-phosphotransferase, EC 2. 7. 1. 1) は、哺乳類の 4 種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼ I V) である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース 6 リン酸への反応を触媒する。グルコキナーゼは、主に肝臓と膵臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と膵臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いにより N 末 15 アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以下の 3 つのヘキソキナーゼ (I, II, III) は、1 mM 以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対する K_m は、8 mM と生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖 (5 mM) から、食後血糖上昇 (10-15 mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

【0003】

10 年ほど前から、グルコキナーゼは膵臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された (例えば、非特許文献 1 参照。)。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する (例えば、非特許文献 2 参照。) が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖値が低くなる (例えば、非特許文献 3 参照。) 。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

【0004】

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MODY 2 (maturity-onset diabetes of the young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている (例えば、非特許文献 4 参照。) 。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人たちは低血糖症状を示す (例えば、非特許文献 5 参照。) 。

【0005】

これらのことからグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くの II 型糖尿病患者でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、II 型糖尿病患者の治療薬として有用と考えられる。

近年、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢 (Ventralomedial hypothalamus, VMH) に限局して発現していることが明らかにされた。VMH の約 2 割の神経細胞は、グルコースレスポンスニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン

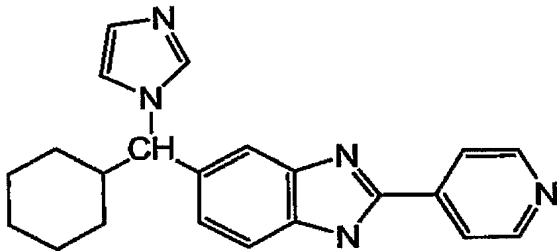
脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンスニューロンは生理的なグルコース濃度変化（5－20 mM）に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VHMのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVHMのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果のみならず、多くのII型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

本発明に係るベンズイミダゾール誘導体（I）に構造上近似する化合物として、例えば、下記式

【0006】

【化1】



【0007】

で表される化合物が開示されている（特許文献1参照）。該化合物は、イミダゾール構造を基本骨格としている点で、本発明に係る化合物（I）の基本構造と類似するが、上記化合物中のイミダゾール基の2位に結合しているピリジル基の窒素原子の位置は、本発明にかかる化合物中のA環の窒素原子の位置とは異なる。

【0008】

また、上記特許文献1に記載の化合物は、ベンズイミダゾール基中のベンゼン環上の置換基は、1つであるのに対して、本発明に係る化合物（I）では、少なくとも置換基を2有しており、構造上異なる。

【0009】

【特許文献1】 EP 0260744号公報

【0010】

【非特許文献1】 ガーフィンケル（Garfinkel D）ら著、「コンピュータ モデリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベータ セルズ（Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells）」、アメリカン ジャーナル フィジオロジー（American Journal Physiology）、第247巻（3Pt2）1984年、p527-536

【非特許文献2】 グルベ（Grube A）ら著、「トランスジェニック ノックアウト リビール ア クリティカル リクワイアメント フォー パンクレアティック ベータ セルズ グルコキナーゼ イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス（Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis）」、セル（Cell）、第83巻、1995年、p69-78

【非特許文献3】 フェレ (Ferre T) ら著、「コレクション ディアベティック アルターネーションズ バイ グルコキナーゼ (Correction of diabetic alterations by glucokinase)」、プロシーディングズ オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシズ オブ ザ ユーエスエー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.)、第93巻、1996年、p7225-723。

【非特許文献4】 ビオンネット (Vionnet N) ら著、「ノンセンス ミューテイション イン ザ グルコキナーゼ ジーン コーギーーズ アーリーオンセット ノンインシュリンーディペンデント ディアベテス メリタス (Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus)、ネイチャー ジェネティクス (Nature Genetics)、第356巻、1992年、p721-722

【非特許文献5】 グレイサー (Glaser B) ら著、「ファミリアル ハイパーインシュリニズム コーズド バイ アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテイション (Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation)」、ニュー イングランド ジャーナル メディシン (New England Journal Medicine)、第338巻、1998年、p226-230

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、グルコキナーゼに結合して、グルコキナーゼの活性を上昇させる糖尿病の治療剤及び／又は予防剤を提供すること、並びに、グルコキナーゼを活性化させることにより、満腹中枢を刺激して作用する抗肥満剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

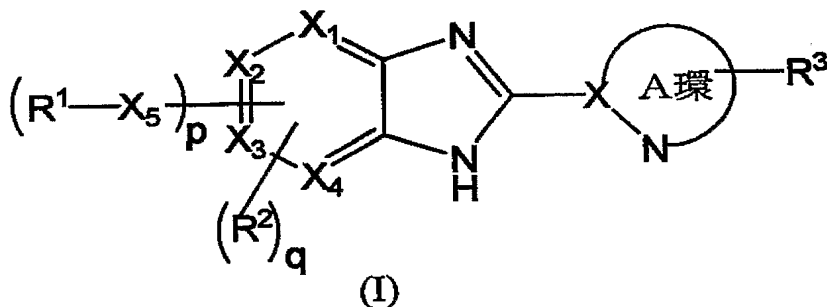
本発明に係る化合物は上記記載のように、既存の糖尿病薬に優る薬効を有していること、既存の糖尿病薬には有していなかった新たな薬効の開発が可能であること等の利点がある。

そこで、本発明者らは、上記既存の薬剤とは異なる作用により、既存の糖尿病薬を上回る薬効を有し、かつ、新たな薬効を有する新規糖尿病薬を開発すべく、鋭意研究した結果、式(I)で表される化合物がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

(1) 式(I)

【0013】

【化2】



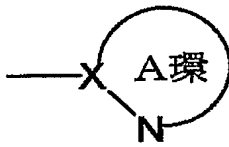
【0014】

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁、X₂、X₃及びX₄は、それぞれ独

立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、下記式 (I I)

【0015】

【化3】



(II)

【0016】

で表される5乃至6員の単環の含窒素ヘテロ芳香環式基を示すか、或いは、該ヘテロ環とフェニル基又は6員の含窒素ヘテロ芳香環式基とが縮合した双環基を示し、

R^1 は、それぞれ独立して、アリール- Z^1 、ヘテロ環- Z^1 、 C_3-7 シクロアルキル- Z^1 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 $-(CH_2)_{1-4}-CH_3-a F_a$ 及び $-CH(OH)CH_3-a F_a$ からなる群より選択される基を示し (該 R^1 は、それぞれ独立して、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい)、 X_5 は、それぞれ独立して、 $-O-Z-$ 、 $-O-Z-O-Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-OC(O)-Z-$ 、 $-S-Z-$ 、 $-SO-Z-$ 、 $-SO_2-Z-$ 、 $-N(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)SO_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-C\equiv C-Z-$ 、 $-N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)N(R^6)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)S(O)_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$ 、 $-Z-$ 、 $-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-O-Z-N(R^6)-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-Z-C(O)-$ 又は単結合を示し、

Z は、それぞれ独立して、単結合、 C_2-6 アルケニレン又は $-(CH_2)_r-C(R^6)_2-(CH_2)_s-$ を示し、

R^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_3-a F_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_3-a F_a$ 、 $-OCH_3-a F_a$ 、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アミノ、 $-NH-C_1-4$ アルキル、 $-N$ -ジ- $(C_1-4$ アルキル)、 CN 、ホルミル、フェニル及び C_1-6 アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R^3 は、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 $(CH_2)_{0-3}$ アリール、 $(CH_2)_{0-3}$ ヘテロ環、 $(CH_2)_{0-3} C_3-7$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_1-6 アルキル- OH 、ハロゲン、 C_1-6 アルキル-ハロゲン、 OC_1-6 アルキル、 $(CH_2)_{0-3} S(O)_{0-2} R^7$ 、 SH 、 SO_3 、オキソ、チオキソ、アミノ、 CN 、 $(CH_2)_{0-3} NH SO_2 R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3} COOH$ 、 $(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3} R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3} C(O)(CH_2)_{0-3} R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3} C(O)OR^7$ 、 $(CH_2)_{0-3} C(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-3} C(O)NH(CH_2)_{0-3} R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3} NH(CH_2)_{0-3} R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3} NHC(O)(CH_2)_{0-3} R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3} C(O)NHS(O)_2-R^7$ 及び $(CH_2)_{0-3} S(O)_2NHC(O)-R^7$ からなる群よりそれぞれ独立して、1又は2以上選択される前記A環上に有していてもよい置換基を示し (該 R^3 中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、 C_1-4 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 CN 、アミノ、 $N-C_1-4$ アルキルアミノ、 N 、 N -ジ- C_1-4 アルキルアミノ又は OC_1-4 アルキルで置換されていてもよい。)、

R^4 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-CH_3-a F_a$ 、 CN 、アミノ、 C_1-6 アルキル、 $-OC_1-6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_1-6$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル (該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、 C_1-6 アルキル又は $-C(O)OC_1-6$ アルキルで置換されてい

てもよい) からなる群より選択される基を示すか、或いは、 $R^5 - X_6$ を示し、
 R^5 は、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-CH_3 - a F_a$ 、 CN 、ヒドロキシ、アミノ、 $COOH$ 及び $-C(O)OC_1 - 6$ アルキル からなる群より選択される基を示し、

X_6 は、独立して、前記 X_5 と同様の基を示し、

Z^1 は、それぞれ独立して、単結合、 $C_2 - 6$ アルケニレン又は $-(CH_2)_r - C(R^{6a})_2 - (CH_2)_s -$ を示し、

R^6 は、独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキル又は $C_2 - 4$ アルキル $-O - C_1 - 4$ アルキルを示し、

R^{6a} は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル又は $-C_2 - 4$ アルキル $-O - C_1 - 4$ アルキルを示し、

R^7 は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、ヘテロ環、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル $-OH$ 、 $COOH$ 、 $C(O)OC_1 - 6$ アルキル、 $N(R^6)$ $C_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ アルキル、 $C_0 - 6$ アルキル $OC(O)C_1 - 6$ アルキル、 $C(OH)(C_1 - 6 \text{ アルキル})C_1 - 6$ アルキルを示し (該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 $C_1 - 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 CN 、アミノ、 $-NH - C_1 - 4$ アルキル、 $-N$ -ジ- ($C_1 - 4$ アルキル) 及び $OC_1 - 4$ アルキルで 1 又は 2 以上置換されていてもよい。)、

a は、それぞれ独立して、1、2 又は 3 を示し、

p は、1 乃至 3 の整数を示し、

q は、0 乃至 3 の整数を示し、

かつ、 $p + q$ は、2、3 又は 4 を示し、

r は、0 乃至 3 の整数を示し、

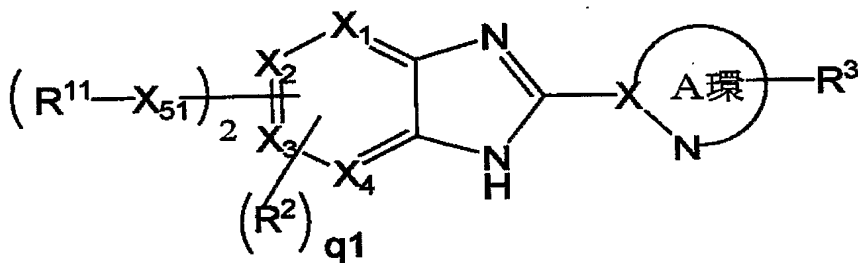
s は、0 乃至 3 の整数を示し、

かつ、 $r + s$ は 4 以下の整数を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩

(2) 式 (I-1)

【0017】

【化4】



(I-1)

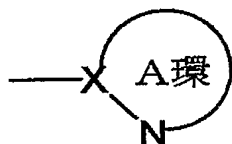
【0018】

[式中、 X は、炭素原子又は窒素原子を示し、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、

A環は、下記式 (I I)

【0019】

【化5】



(II)

【0020】

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該A環は、1又は2以上の R^3 で置換されていてもよい）、

R^{11} は、それぞれ独立して、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該 R^{11} は、それぞれ独立して、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい。）、

X_{51} は、それぞれ独立して、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2N-$ 又は $-N-S(O)_2-$ を示し、

R^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_3-aF_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ 、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アミノ、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-N$ -ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及び C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $(CH_2)_{0-3}$ アリール、 $(CH_2)_{0-3}$ ヘテロ環、 $(CH_2)_{0-3}$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-OH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル-ハロゲン、 OC_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^7$ 、SH、 SO_3 、チオキソ、アミノ、CN、 $(CH_2)_{0-3}NH_2SO_2R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NHS(O)_2-R^7$ 及び $(CH_2)_{0-3}S(O)_2NHC(O)-R^7$ からなる群より選択される基を示し（該 R^3 中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、 $N-C_{1-4}$ アルキルアミノ、N、 N -ジ- C_{1-4} アルキルアミノ又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。）、

R^4 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-CH_3-aF_a$ 、CN、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、 C_{1-6} アルキル又は $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、 R^5-X_6 を示し、

R^5 はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_3-aF_a$ 、CN、ヒドロキシ、アミノ、 $COOH$ 及び $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルからなる群より選択される基を示し、

X_6 は、前記 X_5 と同様の基を示し、

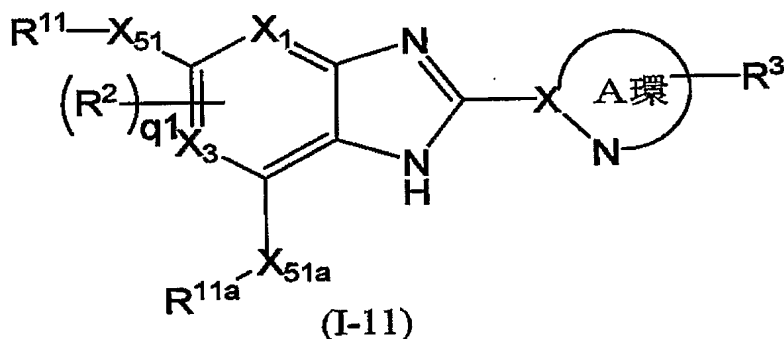
R^6 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-4} アルキル-O- C_{1-4} アルキルを示し、

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロ環、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-OH、 $COOH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $N(R^6)$ C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(OH)(C_{1-6}$ アルキル)アルキル C_{1-6} アルキルを示し（該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-N$ -ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)及び OC_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。）、

a は、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、
q1 は、0乃至2の整数を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、
(3) 式 (I-11)

【0021】

【化6】



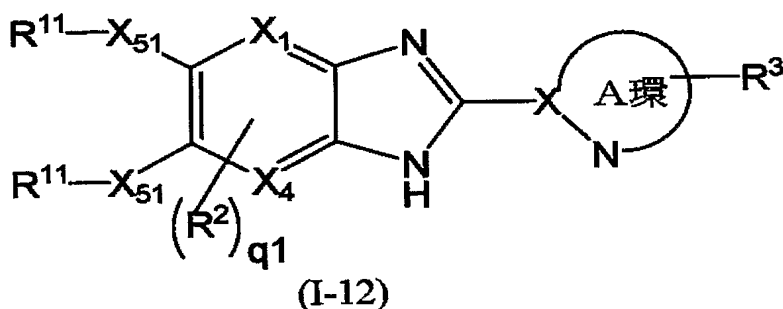
【0022】

[式中、X51a は、前記X51と同様の基を示し、R11a は、前記R11と同様の基を示し、他の記号は前記と同じ] で表される前記(2)記載の化合物。

(4) 式 (I-12)

【0023】

【化7】



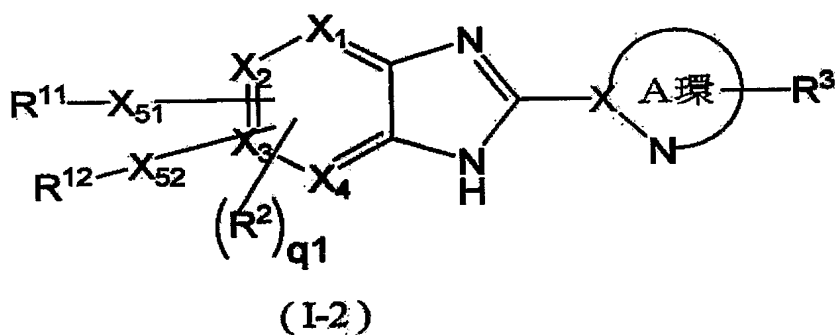
【0024】

[式中の記号は、それぞれ独立して、前記と同じ] で表される前記(2)の化合物。

(5) 式 (I-2)

【0025】

【化8】

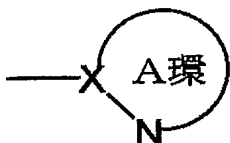


【0026】

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X1、X2、X3及びX4は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、下記式(I1)

【0027】

【化9】



(II)

【0028】

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該A環は、1又は2以上の R^3 で置換されていてもよい）、

R^{11} は、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該 R^{11} は、それぞれ独立して、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい。）、

R^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_3-aF_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ 、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アミノ、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-N$ ージー（ C_{1-4} アルキル）、CN、ホルミル、フェニル及び C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $(CH_2)_{0-3}$ アリール、 $(CH_2)_{0-3}$ ヘテロ環、 $(CH_2)_{0-3}$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-OH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル-ハロゲン、 OC_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^7$ 、SH、 SO_3 、チオキソ、アミノ、CN、 $(CH_2)_{0-3}NH SO_2 R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NHS(O)_2-R^7$ 及び $(CH_2)_{0-3}S(O)_2NHC(O)-R^7$ からなる群より選択される基を示し（該 R^3 中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、 $N-C_{1-4}$ アルキルアミノ、N、 N ージー- C_{1-4} アルキルアミノ又は O C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。）、

R^4 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-CH_3-aF_a$ 、CN、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、 C_{1-6} アルキル又は $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、 R^5-X_6 を示し、

R^5 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_3-aF_a$ 、CN、ヒドロキシ、アミノ、 $COOH$ 及び $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよく、

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロ環、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-OH、 $COOH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $N(R^6)$ C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(OH)(C_{1-6}$ アルキル)アルキル C_{1-6} アルキルを示し（該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-N$ ージー（ C_{1-4} アルキル）及び OC_{1-4} アルキルで1又は2以上置換されていてもよい。）、

X_6 は、それぞれ独立して、前記 X_5 と同様の基を示し、

X_{51} は、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2N-$ 又は $-N-S(O)_2-$ を示し、

X_{52} は、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2N-$ 又は $-N-S(O)_2-$ を示し、

$R^{1\ 2}$ は、炭素数 3 乃至 8 の低級アルキル基、炭素数 3 乃至 8 のシクロアルキル基（該低級アルキル基又はシクロアルキル基中の炭素原子の 1 乃至 3 が、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよい（窒素原子、硫黄原子、酸素原子が $X_{5\ 2}$ に結合する位置は、除く）（該 $R^{1\ 2}$ は、それぞれ独立して、1 乃至 3 の R^4 で置換されていてもよい）を示し、

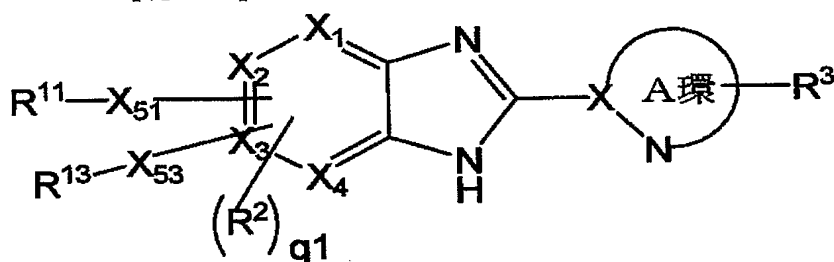
a は、それぞれ独立して、1、2 又は 3 を示し、

$q\ 1$ は、0 乃至 2 の整数を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

(6) 式 (I-3)

【0029】

【化10】



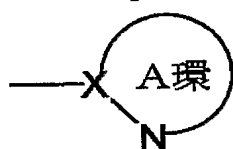
(I-3)

【0030】

[式中、 X は、炭素原子又は窒素原子を示し、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、 A 環は、下記式 (II)

【0031】

【化11】



(II)

【0032】

で表される 5 乃至 6 員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該 A 環は、1 又は 2 以上の R^3 で置換されていてもよい）、

$R^{1\ 1}$ は、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該 $R^{1\ 1}$ は、それぞれ独立して、1 乃至 3 の R^4 で置換されていてもよい。）、

$R^{1\ 3}$ は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を 1 乃至 3 有する脂肪族ヘテロ環基を示し、

R^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_3-aF_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ 、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アミノ、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-N$ ジー (C_{1-4} アルキル)、 CN 、ホルミル、フェニル及び C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $(CH_2)_{0-3}$ アリール、 $(CH_2)_{0-3}$ ヘテロ環、 $(CH_2)_{0-3}$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル- OH 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル-ハロゲン、 OC_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^7$ 、 SH 、 SO_3 、チオキソ、アミノ、 CN 、 $(CH_2)_{0-3}NH SO_2 R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $(CH_2)_{0-3}-O-$ ($CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH$ ($CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}N$

$\text{HC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2-\text{R}^7$ 及び $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^7$ からなる群より選択される基を示し（該 R^3 中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 CN 、 $\text{N}-\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ、 N 、 $\text{N}-\text{ジ}-\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ又は $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよい。）

X_{51} は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}-$ 又は $-\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-$ を示し、

X_{53} は、単結合を示し、

R^4 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-\text{CH}_3-a\text{F}_a$ 、 CN 、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、 C_{1-6} アルキル又は $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、 R^5-X_6 を示し、

R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_3-a\text{F}_a$ 、フェニル、ナフチル、ヘテロ環及び C_{3-7} シクロアルキルからなる群より選択される基を示し、 R^5 はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_3-a\text{F}_a$ 、 CN 、ヒドロキシ、アミノ、 COOH 及び $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキルからなる群より選択される基で1又は2以上置換されていてもよく、

X^6 は、前記 X^5 と同様の基を示し、

R^6 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-4} アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルを示し、

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロ環、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル- OH 、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^6)$ C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ アルキル) アルキル C_{1-6} アルキルを示し（該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 CN 、アミノ、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{N}-\text{ジ}-(\text{C}_{1-4}$ アルキル) 及び OC_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。）

a は、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、

q_1 は、0乃至2を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

(7) X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 の全てが炭素原子である請求項1乃至6のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(8) 5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-メトキシ-フェノキシ)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-アセチル-フェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-メトキシ-フェノキシ)-6-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(2-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5- (4-カルバモイル-フェノキシ) - 6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 2-チア
ゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-カルバモ
イル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (3-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-カルバモ
イル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-メチルスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-カル
バモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-メチルスルホニル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6- (2-カル
バモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-カルバモイル-フェノキシ) - 6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ
) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-カルバモイル-フェノキシ) - 6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ
) - 2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (4- (2- (2, 2, 2-トリフルオロ-アセトキシ) - エチル) - フェノキシ) - 1H-ベンズイミ
ダゾール、
5- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 6- (2-メチルカルバモイル-フェノキシ
) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 6- (2-メチルカルバモイル-フェ
ノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-メチルスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-1,
2, 4-オキサジアゾール-3-イル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-メトキシ-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (ピリジン-3-イル
オキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
6- (3-メトキシ-フェノキシ) - 4- (2-メトキシ-フェノキシ) - 2-ピリジン
-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-メトキシ-フェノキシ) - 6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 2-チアゾ
ール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 4- (1-メチル-2-オキソ-1,
2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイ
ミダゾール、
4- (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6- (4-ジメチルカル
バモイル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-シアノ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチルカル
バモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-フルオロ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチル
カルバモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-フルオロ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-メチルス
ルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-アセチル-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチル
カルバモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
4- (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジ
メチルカルバモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-メトキシ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-メチルス
ルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
4- (2, 5-ジフルオロ-フェノキシ) - 2- (ピラジン-2-イル) - 6- (4-メ
チルスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 4- (2-メトキシ-ピリジン-3-
イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-
ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
4- (2-カルバモイル-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメ
チルカルバモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
1- (2- (6- (4-オキサゾール-5-イル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イ
ル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
3- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ベンゾニトリル、
5- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ピリジン-2-カルボニトリル、
1- (2- (6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン
-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノ
ン、
1- (2- (2-ピリジン-2-イル-6- (キノリン-6-イルオキシ) 3H-ベンズ
イミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - 2-メチル-ベンゾニトリル、
1- (2- (2-ピリジン-2-イル-6- (キノリン-3-イルオキシ) 3H-ベンズ
イミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
1- (2- (6- (4-アセチル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベン
ズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド、
1- (2- (6- (4- (プロパン-2-スルホニル) - フェノキシ) - 2-ピリジン-
2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン
、
1- (2- (6- (4-ヒドロキシメチル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3
H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N, N-ジメチル-ベンズアミド、
4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N-メチル-ベンズアミド、
1- (2- (2-ピリジン-2-イル-6- (4- (ピロリジン-1-カルボニル) - フ
ェノキシ) - 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノ
ン、
1- (2- (6- (4- (5-メチル- (1, 2, 4) オキサジアゾール-3-イル) -
フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリ
ジン-1-イル) - エタノン
1- (2- (6- (3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-
イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
5- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ピリジン-2-カルボニトリル、
2- (6- (4-フルオロ-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミ
ダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-カルボキサミド、
2- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベ
ンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-カルボキサミド、
2- (6- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-
ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-カルボキサミド、
1- (2- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3
H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン又は

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシーエタノンである化合物又はその薬学的に許容される塩、

(9) 2型糖尿病の治療、予防及び/又は発症を遅らせるために用いられる以下の(1)-(3)からなる医薬組成物

(1) 前記(1)乃至(8)のいずれかの請求項に記載の化合物、

(2) 以下の(a)-(g)からなる群より選択される1又は2以上の化合物

(a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビスーグアニド

(c) PPAR アゴニスト

(d) インスリン

(e) ソマトスタチン

(f) α -グルコシダーゼ 阻害剤、及び

(g) インスリン

(3) 薬学的に許容される担体、

(10) 前記(1)乃至(8)のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤、

(11) 請求項1乃至9のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療及び/又は予防のための薬剤、

(12) 請求項1乃至9のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とする肥満の治療及び/又は予防のための薬剤、
に関する。

【発明の効果】

【0033】

式(I)で表される本発明に係る置換ベンズイミダゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩は、強力なグルコキナーゼ活性を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び/又は予防に有用である。

以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物について更に詳細に説明する。

【0034】

「アリール」とは、好ましくは、炭素数6乃至14の炭化水素芳香環を意味し、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル、アントリル等が挙げられる。

【0035】

「ヘテロ環」とは、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の、3乃至12原子から構成される単環の又は縮合した双環であって、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該ヘテロ環の構成原子として少なくとも1つ有する。該ヘテロ環内に、ヘテロ原子が2以上存在する場合には、これらは同一又は異なっているもよい。該ヘテロ環内にメチレン基を有する場合には、該メチレン鎖は、 $-C(O)-$ 、硫黄原子、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ で置き換わっていてもよく、また、該ヘテロ環内に窒素原子を有する場合には、該窒素原子は、N-オキサイドを形成していてもよい。該ヘテロ環の結合位置は、通常、該環中の炭素原子又は窒素原子である。

該ヘテロ環は、好ましくは、飽和した、一部飽和した若しくは不飽和の、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3、該環の構成原子として有する4乃至7員の単環又は9若しくは10員の縮合環が挙げられる。該4乃至7員の単環又は9若しくは10員の縮合環中にメチレン基を有する場合には、該メチレン基は、 $-C(O)$ 又は硫黄原子で置き換わっていてもよく、さらに、該硫黄原子は、酸化されて、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ となっていていてもよく、また、該ヘテロ環内に窒素原子を有する場合には、該窒素原子はN-オキサイドを形成していてもよい。

【0036】

該ヘテロ環としては、具体的には、例えば、アゼチジニル、チアゾリジニル、ピロリジ

ニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、アゼパニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、2-ベンゾオキソリノニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロチエニル、2, 4-ジオキソイミダゾリジニル、2-オキソ- (1, 3, 4) - (4-トリアゾリニル)、2-オキサゾリジノニル、5, 6-ジヒドロウラシル、1, 3-ベンゾジオキソリル、1, 2, 4-オキサジアゾリニル、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、4-チアゾリドニル、モルホリノ、2-オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソキサゾリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソインドリル、ピペラジニル、チオモルホリノ、1, 1-ジオキソチオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、1, 3-ジオキソラニル、ホモピペラジニル、チエニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、ピラニル、インドリル、ピリミジニル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、4-ピリドニル、キノリル又はイソキノリニルが挙げられる。

これらのうち、5又は6員の単環のヘテロ環としては、具体的には、例えば、イソオキサゾリル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、2, 5-ジオキソピロリドニル、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、ピラゾリル、アゼチジニル、ピペリジル、ピペラジニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、インドリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル又はピリジルが挙げられる。

また、該ヘテロ環のうち、双環のヘテロ環としては、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドトリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、フタラジニル、シンノリニル又はナフチリジニル等が挙げられる。

【0037】

「C₁-6 アルキル」とは、直鎖又は分岐を有する炭素数1乃至6のアルキルを意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0038】

「C₂-6 アルケニル」とは、直鎖状又は分岐を有する炭素数2乃至6のアルケニルを意味し、例えば、アリル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、1-ペンテニル基等が挙げられる。

【0039】

「C₂-6 アルキニル」とは、直鎖又は分岐を有する炭素数2乃至6のアルキニルを意味し、例えば、エチニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基又は2-メチル-2-ブチニル基等が挙げられる。

「C₃-7 シクロアルキル」とは、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

【0040】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0041】

「C₁-6 アルキル-OH」としては、例えば、ヒドロキシメチレン、ヒドロキシエチレン等が挙げられる。

【0042】

「 C_{1-6} アルキルハロゲン」としては、例えば、クロロメチレン、フルオロメチレン、クロロエチレン又はフルオロエチレン等が挙げられる。

【0043】

「 $-O-C_{1-4}$ アルキル」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又は *tert*-ブトキシが挙げられる。

【0044】

「 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又は *tert*-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

【0045】

「 $-NH-C_{1-4}$ アルキル」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ又は 2-メチルブチルアミノ等が挙げられる。

【0046】

「 $-N$ -ジ- (C_{1-4} アルキル)」として、例えば、ジメチルアミノ、エチルプロピルアミノ、2-メチルブチル-1-メチルアミノ等が挙げられる。また、「 $-N$ -ジ- (C_{1-4} アルキル)」中の同一又は異なる C_{1-4} アルキルが窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよく、該環の具体例としては、例えば、ピペリジン、ピロリジン等が挙げられる。

【0047】

「 $CH_3 - a F_a$ 」は、メチル基中の 1 乃至 3 の水素原子がフッ素原子で置換された基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル又はフルオロメチル基等が挙げられる。

【0048】

「 $(CH_2)_{1-4} CH_3 - a F_a$ 」として、例えば、2, 2-ジフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル等が挙げられる。

a は、1 乃至 3 の整数を示す。

【0049】

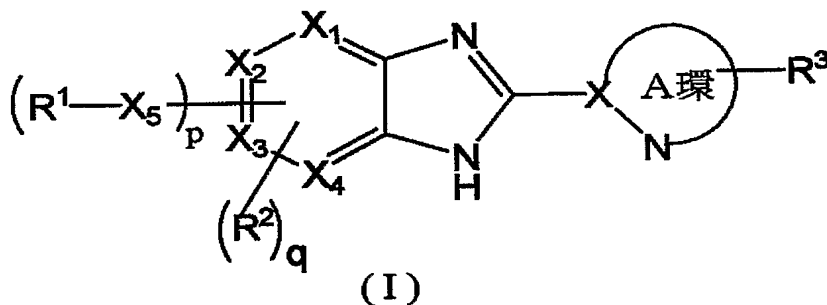
本発明に係る前記式 (I) で表される化合物について更に具体的に開示するために、式 (I) (I-2) 及び (I-3) において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

【0050】

本発明に係る式 (I)

【0051】

【化 12】



【0052】

で表される化合物について説明する。

R^1 は、それぞれ独立して、アリール- Z^1 、ヘテロ環- Z^1 、 C_{3-7} シクロアルキル- Z^1 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_{1-4}-CH_3 - a F_a$ 及び $-CH(OH)CH_3 - a F_a$ からなる群より選択される基を示す。

R^1 が示す「アリール- Z^1 」とは、前記定義のアリールと Z^1 とが結合した基を意味

する。

Z_1 は、それぞれ独立して、単結合、 C_{2-6} アルケニレン又は $-(CH_2)_r-C(R^{6a})_2-(CH_2)_s-$ を意味する。

Z_1 が示す「 C_{2-6} アルケニレン」とは、具体的には、例えば、エテニレン、2-プロペニレン、2-ブテニレン等が挙げられる。

Z_1 が示す「 $-(CH_2)_r-C(R^{6a})_2-(CH_2)_s-$ 」において、 r は、0 乃至 3 の整数を示し、 s は、0 乃至 3 の整数を示し、 R^{6a} は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は $-C_{2-4}$ アルキル- O - C_{1-4} アルキルを示す。

Z_1 が示す「 $-(CH_2)_r-C(R^{6a})_2-(CH_2)_s-$ 」とは、具体的には、例えば、イソプロピル基、シクロプロピル基、エチル基、シクロブチル基等が挙げられる。

R^1 が示す「ヘテロ環- Z_1 -」とは、前記定義のヘテロ環と Z_1 とが結合した基を意味する。該ヘテロ環は、前記定義のヘテロ環と同様の基を意味し、好ましくは、飽和した、一部飽和した若しくは不飽和の、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を 1 乃至 3、該環の構成原子として有する 4 乃至 7 員の単環又は 9 若しくは 10 員の縮合環が挙げられる。また、該 4 乃至 7 員の単環又は 9 若しくは 10 員の縮合環中にメチレン基を有する場合には、該メチレン基は、 $-C(O)-$ 又は硫黄原子で置き換わっていてもよい。さらに、該硫黄原子は、酸化されて、 $S(O)-$ 又は $S(O)_2-$ となってもよい。また、該ヘテロ環内に窒素原子を有する場合には、該窒素原子は N-オキサイドを形成していてもよい。

該ヘテロ環のうち、4 乃至 7 員の単環のヘテロ環としては、具体的には、例えば、アゼチジニル、イソキサゾリル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、2, 5-ジオキソピロリドニル、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、アゼパニル、ピペリジル、ピペラジニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、インドリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル又はピリジルが挙げられる。また、該ヘテロ環のうち、双環のヘテロ環としては、例えば、ベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ピリドイミダゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基又はナフチリジニル基等が挙げられる。

【0053】

R^1 が示す「 C_{3-7} -シクロアルキル- Z_1 -」とは、前記定義の C_{3-7} -シクロアルキルと前記 Z_1 とが結合した基を意味する。

【0054】

R^1 が示す「 C_{1-6} アルキル」は、前記定義と同様の基を意味する。

【0055】

R^1 が示す「 C_{2-6} アルケニル」は、前記定義と同様の基を意味する。

【0056】

R^1 が示す「 C_{2-6} アルキニル」は、前記定義と同様の基を意味する。

R^1 が示す「 $-(CH_2)_{1-4}-CH_3-aF_a$ 」としては、具体的には、例えば、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基等が挙げられる。

R^1 としては、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリール- Z^1 -、ヘテロ環- Z^1 -、 C_{3-7} シクロアルキル $(CH_2)_0-2$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-CH_3-aF_a$ が好ましく、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、フェニル- Z^1 -又はヘテロ環- Z^1 -がより好ましく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、アリル、フェニル、2-エチルブチル、フェニル- Z^1 -、シクロ環- Z^1 -、モルホリノ- Z^1 -、アゼチジニル- Z^1 -、ピペリジニル- Z^1 -、ピペラジニル- Z^1 -、ピロリジニル- Z^1 -、テトラヒドロ-2H-ピラニル- Z^1 -、イソキサゾリル- Z^1 -、オキサゾリル- Z^1 -、ピリジル- Z^1 -、ピリミジニル-

Z^1 -、チアゾリル- Z^1 -、チエニル- Z^1 -又はイソインドリル- Z^1 -がさらに好ましい。

R^1 は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい。 R^1 が、置換基として、 R^1 上に、2又は3の R^4 を有している場合には、 R^4 は同一又は異なってもよい。

R^4 は、ハロゲン、 $-CH_3 - a F_a$ 、CN、アミノ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_1 - 6$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環、及びフェニル（該フェニルは、 $C_1 - 6$ アルキル又は $-C(O)OC_1 - 6$ アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、 $R^5 - X_6$ を示す。

R^4 が示す「ハロゲン」とは、前記定義と同様の基を意味する。

R^4 が示す「 $-CH_3 - a F_a$ 」とは、例えば、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基が挙げられる。

R^4 が示す「 $C_1 - 6$ アルキル」とは、前記定義と同様の基が挙げられる。

R^4 が示す「 $-OC_1 - 6$ アルキル」とは、ヒドロキシ基の有する水素原子が前記「 $C_1 - 6$ アルキル」で置換された基を意味し、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

R^4 が示す「 $-C(O)OC_1 - 6$ アルキル」とは、カルボキシ基の有する「水素原子」が前記「 $C_1 - 6$ アルキル」で置換された基を意味し、より具体的には、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

R^4 が示す「ヘテロ環」は、前記定義の「ヘテロ環」と同じ基を意味する。

また、 R^4 が示す「フェニル基」は、前記「 $C_1 - 6$ アルキル」又は「 $-C(O)OC_1 - 6$ アルキル」で置換されていてもよい。

R^4 が示す「 $C_1 - 6$ アルキルで置換されていてもよいフェニル基」としては、より具体的には、例えば、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基等が挙げられる。

R^4 が示す「 $-C(O)OC_1 - 6$ アルキルで置換されていてもよいフェニル基」としては、より具体的には、例えば、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2-プロポキシカルボニルフェニル基、3-プロポキシカルボニルフェニル基、4-プロポキシカルボニルフェニル基、2-イソプロポキシカルボニルフェニル基、3-イソプロポキシカルボニルフェニル基等が挙げられる。

R^5 は、水素原子、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-CH_3 - a F_a$ 、フェニル、ナフチル、ヘテロ環又は $C_3 - 7$ シクロアルキルを示す。

R^5 が示す「 $C_1 - 6$ アルキル」とは、前記定義の「 $C_1 - 6$ アルキル」と同じ基を示す。

【0057】

R^5 が示す「ヘテロ環」とは、前記定義の「ヘテロ環」と同様の基が挙げられ、これらのうち、 R^5 のヘテロ環としては、飽和した、一部飽和した若しくは不飽和の、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する単環を示すか、或いは、該単環とフェニル基又はピリジル基とが縮合した9若しくは10員の双環が好ましい。

【0058】

R^5 が示す「 $C_3 - 7$ シクロアルキル」とは、前記定義と同様の基を示す。

R^5 としては、 $C_1 - 6$ アルキル、フェニル、ヘテロ環又は $C_3 - 7$ シクロアルキルが好

ましく、 $C_1 - 6$ アルキル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキサリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルが好ましく、メチル、エチル、イソプロピル、テトラヒドロフラニル、シクロプロピル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキサリル又はシクロペンチルがさらに好ましい。

また、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-CH_3 - a F_a$ 、CN、ヒドロキシ、アミノ、 $-COOH$ 及び $-C(O)OC_1 - 6$ アルキルからなる群より 1 又は 2 以上選択される基で置換されていてもよく、 R^5 がこれらの置換基を 2 以上有している場合には、これらは同一又は異なってもよい。

R^5 上の置換基としては、ヒドロキシ、CN、アミノ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ アルキル又はハロゲンが好ましく、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ アルキルがより好ましく、ヒドロキシ、メチル、tert-ブチル、メトキシ、クロロ又はフルオロがさらに好ましい。

X_5 は、 $-O-Z-$ 、 $-O-Z-O-Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-OC(O)-Z-$ 、 $-S-Z-$ 、 $-SO-Z-$ 、 $-SO_2-Z-$ 、 $-N-(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)SO_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-C\equiv C-Z-$ 、 $-N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)S(O)_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$ 、 $-Z-$ 、 $-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-O-Z-N(R^6)-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-Z-C(O)-$

又は単結合を示す。該 X_5 のうち、 $-Z-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-C(O)Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-S-Z-$ 、 $-SO-Z-$ 、 $-SO_2-Z-$ 、 $-N-(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)SO_2-Z-$ 、 $-O-Z-N(R^6)-Z-$ 、単結合又は $-N(R^6)-Z-C(O)-$ が好ましく、 $-Z-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-C(O)Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N-(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-O-Z-N(R^6)-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 、単結合又は $-N(R^6)-Z-C(O)-$ がより好ましく、 $-Z-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-C(O)Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 又は $-N(R^6)-Z-C(O)-$ 、単結合がさらに好ましく、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 、単結合又は $-C(O)Z-$ が特に好ましい。

【0059】

Z は、単結合、 $C_2 - 6$ アルケニレン又は $-(CH_2)_r - C(R^{6a})_2 - (CH_2)_s -$ を示す。これらのうち、単結合、 $-(CH_2)_{1-2}-$ 又は $-(CH_2)_r - C(R^{6a})_2 - (CH_2)_s -$ (R^{6a} は、独立して、水素又は $C_1 - 4$ アルキルを示す) が好ましく、単結合、 $-(CH_2)_{1-2}$ 又は $-(CH_2)_r - C(R^{6a})_2 - (CH_2)_s -$ (R^{6a} は、独立して、水素又は $C_1 - 4$ アルキルを示し、かつ、 r 及び s が独立して、0 又は 1) がより好ましく、単結合、 $-CH_2-$ 又は $-C(CH_3)_2-$ がさらに好ましい。

X_6 は、前記 X_5 と同様の基を意味し、単結合、 $-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-O-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-N(R^6)-Z-$ 、 $-S(O)_2-Z-$ 、 $-N(R^6)S(O)_2-Z-$ 又は $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ が好ましく、単結合、 $-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)-Z-$ 、 $-N(R^6)S(O)_2-Z-$ 又は $-S$

(O)₂-Z-がより好ましく、単結合、-OC(O)-、-C(O)-、-O-CH₂-、-N(CH₃)-C(O)-CH₂-、-NH-C(O)-又は-S(O)₂-がさらに好ましい。

【0060】

R⁴としては、ハロゲン、CH₃-_aF_a (好ましくはトリフルオロメチル)、OCH₃-_aF_a (好ましくは、トリフルオロメトキシ)、CN、C₁-₆アルキル、OC₁-₆アルキル、COOH、C(O)OC₁-₆アルキル、(CH₂)₀-₃COOH、C(O)-フェニル、SO₂NH₂、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環又はフェニル (該フェニル基は、1又は2以上の水素、C₁-₆アルキル又はC(O)OC₁-₆アルキルで置換されていてもよい) が好ましく、ハロゲン、CN、C₁-₆アルキル、オキソ、ヘテロ環、OC₁-₆アルキル又はCOOHがより好ましい。

【0061】

また、R⁴が-N(R⁶)-C(O)-Z-又は-N(R⁶)-S(O)₂-Z-である場合であって、R⁵及びR⁶が共にアルキルである場合には、R⁵、R⁶及び窒素原子が一緒になって、ヘテロ環を形成していてもよい。

pは、1乃至3の整数を示す。

【0062】

pとしては、2又は3であることが好ましく、2であることがより好ましい。

【0063】

pが2又は3である場合には、-X₅-R¹は、同一又は異なってもよい。

以上より、-X₅-R¹ (該R¹は、1乃至3の前記のR⁴で置換されていてもよい。)

としては、具体的には、例えば、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルファニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、2-シアノフェノキシ基、3-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基、2-メチルカルバモイルフェノキシ基、3-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-イソプロピルフェノキシ基、3-イソプロピルフェノキシ基、4-イソプロピルフェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、3-メチルフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、2-エチルフェノキシ基、3-エチルフェノキシ基、4-エチルフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、3-アセチルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、2-メタンスルホニルフェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、2-メトキシカルボニルフェノキシ基、3-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、2-エトキシカルボニルフェノキシ基、3-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、2-ヒドロキシフェノキシ基、3-ヒドロキシフェノキシ基、4-ヒドロキシフェノキシ基、2-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2-ヒドロキシエチルフェノキシ基、3-ヒドロキシエチルフェノキシ基、4-ヒドロキシエチルフェノキシ基、2-ホルミルフェノキシ基、3-ホルミルフェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基、2-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、3-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、2,5-ジフルオロフェノキシ基、2,4-ジフルオロフェノキシ基、2,6-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロフェノキシ基、4-フルオロフェノキシ基、2-ジフルオロメトキシフェノキシ基、3-ジフルオロメトキシフェノキシ基、4-ジフルオロメトキシフェノキシ基、2-トリフルオロメトキシフェノキシ基、3-トリフルオロメトキシフェノキシ基、4-トリフルオロメトキシフェノキシ基、2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-

(オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ基、4-(オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ基、2-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル) フェノキシ基、3-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル) フェノキシ基、4-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル) フェノキシ基、2-メトキシフェニルスルファニル基、3-メトキシフェニルスルファニル基、4-メトキシフェニルスルファニル基、2-メトキシフェニルメチルスルファニル基、3-メトキシフェニルメチルスルファニル基、4-メトキシフェニルメチルスルファニル基、2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ基、3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ基、4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ基、2-(N-ヒドロキシアミジノ) フェノキシ基、3-(N-ヒドロキシアミジノ) フェノキシ基、4-(N-ヒドロキシアミジノ) フェノキシ基、ピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-3-イルスルファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、ピリジン-2-イルスルホニルアミノ基、ピリジン-3-イルスルホニルアミノ基、ピリジン-4-イルスルホニルアミノ基、ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基、2-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-メトキシピリジン-4-イルオキシ基、6-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、6-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、3-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、4-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、5-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ基、6-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、5-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、4-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、3-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、4-シアノピリジン-3-イルオキシ基、4-ジメチルカルバモイルピリジン-3-イルオキシ基、4-メチルスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、2-シアノピリジン-3-イルオキシ基、2-ジメチルカルバモイルピリジン-3-イルオキシ基、2-メチルスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、2-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、4-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、5-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、6-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、2-メチルピリジン-4-イルスルファニル基、3-メチルピリジン-4-イルスルファニル基、4-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、5-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、6-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、2-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、3-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、4-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、5-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、6-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1H-イミダゾール-2-イルスルファニル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル基、4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル基又は4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、2-オキソシクロペンチルオキシ基、2-オキソシクロヘキシルオキシ基、3-テトラヒドロフラニル基、3-テトラヒドロピラニル基、4-テトラヒドロピラニル基、1-アセチルピロリジン-2-イル基、2-アセチルピロリジン-1-イル基、1-アセチルピペリジン-2-イル基、1-エチルカルボニルピロリジン-2-イル基、2-エチルカルボニルピロリジン-1-イル基、1-エチルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-n-プロピルカルボニルピロリジン-2-イル基、2-n-プロピルカルボニルピロリジン-2-イル基、1-n-プロピルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルピロリジン-2-イル基、2-イソプロピルピロリジン-1-イル基、1-イソプロピルピペリジン-2-イル基、1-ヒ

ドロキシエチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ヒドロキシエチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ヒドロキシエチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-ヒドロキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ヒドロキシメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ヒドロキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-メトキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-メトキシメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-メトキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-エトキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-エトキシメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-エトキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-メチルピロリジン-2-イル基、2-メチルピロリジン-1-イル基、1-メチルピペリジン-2-イル基、1-エチルピロリジン-2-イル基、2-エチルピロリジン-1-イル基、1-エチルピペリジン-2-イル基、1-フェニルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-フェニルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-フェニルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-フェネチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-フェネチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-フェネチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-ベンジルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ベンジルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ベンジルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-メチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-メチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-メチルアミノメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-シクロヘキシルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-シクロヘキシルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-シクロヘキシルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-シクロペンチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-シクロペンチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-シクロペンチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-(1-メチル-3-オキソプロピルカルボニル)-ピロリジン-2-イル基、2-(1-メチル-3-オキソプロピルカルボニル)-ピロリジン-1-イル基、1-(1-メチル-3-オキソプロピルカルボニル)-ピペリジン-2-イル基、1-メタンスルホニル-ピロリジン-2-イル基、2-メタンスルホニル-ピロリジン-1-イル基、1-メタンスルホニル-ピペリジン-2-イル基、1-エタンスルホニル-ピロリジン-2-イル基、2-エタンスルホニル-ピロリジン-1-イル基、1-エタンスルホニル-ピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルスルホニル-ピロリジン-2-イル基、2-イソプロピルスルホニル-ピロリジン-1-イル基、1-イソプロピルスルホニル-ピペリジン-2-イル基、1-カルバモイル-ピロリジン-2-イル基、2-カルバモイル-ピロリジン-1-イル基、1-カルバモイル-ピペリジン-2-イル基、1-カルバモイルメチル-ピロリジン-2-イル基、2-カルバモイルメチル-ピロリジン-1-イル基、1-カルバモイルメチル-ピペリジン-2-イル基、1-カルバモイルエチル-ピロリジン-2-イル基、2-カルバモイルエチル-ピロリジン-1-イル基、1-カルバモイルエチル-ピペリジン-2-イル基、1-(ピロリジン-2-イルカルボニル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピロリジン-2-イルカルボニル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピロリジン-2-イルカルボニル)-ピペリジン-2-イル基、1-(ピリミジニル-2-イル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピリミジニル-2-イル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピリミジニル-2-イル)ピペリジン-2-イル基、1-(ピラジニル-2-イル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピラジニル-2-イル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピラジニル-2-イル)ピペリジン-2-イル基、1-(ピリジル-2-イル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピリジル-2-イル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピリジル-2-イル)ピペリジン-2-イル基、1-(ピリジル-3-イル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピリジル-3-イル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピリジル-3-イル)ピペリジン-2-イル基、1-トリフルオロメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-トリフルオロメチルカルボニル-ピペリジ

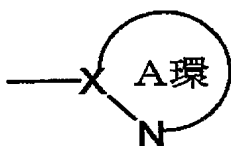
ン-2-イル基、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-2-イル基、2-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-1-イル基、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-2-イル基、1-(2-メチルアミノアセチル)ピロリジン-2-イル基、2-(2-メチルアミノアセチル)ピロリジン-1-イル基、1-(2-メチルアミノアセチル)ピペリジン-2-イル基、1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピロリジン-2-イル基、2-(2-ジメチルアミノアセチル)ピロリジン-1-イル基、1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペリジン-2-イル基、1-n-プロピルアミノアセチル-ピロリジン-2-イル基、2-n-プロピルアミノアセチル-ピロリジン-1-イル基、1-n-プロピルアミノアセチル-ピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルアミノアセチル-ピロリジン-2-イル基、2-イソプロピルアミノアセチル-ピロリジン-1-イル基、1-イソプロピルアミノアセチル-ピペリジン-2-イル基等が挙げられる。

【0064】

A環は、式 (I I)

【0065】

【化13】



(II)

【0066】

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示すか、又は該ヘテロ芳香環とフェニル基若しくはピリジル基とが縮合した基を意味する。

Xは、炭素原子又は窒素原子を示す。

A環としては、5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基が好ましい。

5乃至6員の含窒素芳香環式基である場合のA環としては、より具体的には、例えば、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリドチアゾリル基又はピラゾリル基が好ましく、ピリジル基、ピラジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基又はピラゾリル基がより好ましい。

5乃至6員の含窒素芳香環式基とフェニル基又はピリジル基とが縮合した双環である場合のA環としては、より具体的には、例えば、インドリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基が挙げられる。

【0067】

また、該A環は、1又は2以上の R^3 で示される置換基を該環内に1又は2有していてもよく、A環上の置換基が2以上存在する場合には、これらは同一又は異なっている。

【0068】

R^3 としては、前記記載の R^3 のうち、ヒドロキシ、CN、アミノ、 SO_3 、オキソ、チオキソ、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルキル-OH、 OC_1-6 アルキル、 C_1-6 アルキル-ハロゲン、 $(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^7$ 、 $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^7$ 、 $-(CH_2)_{0-3}N(R^6)S(O)_2R^7$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)N(R^6)S(O)_2R^7$ 又は $-(CH_2)_{0-3}$ ヘテロ環が好ましく、ヒドロキシ、CN、アミノ、 SO_3 、オキソ、チオキソ、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 アルキル-OH、 OC_1-4 アルキル、 C_1-4 アルキル-ハロゲン、 $(CH_2)_{0-1}COOH$ 、

$(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 又は $-(\text{CH}_2)_{0-1}$ ヘテロ環 (該ヘテロ環としては、フラニル、モルホリノ、5-オキサジアゾリル又はテトラゾリルが好ましい。) がより好ましく、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^7$ 、オキソ、 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^7$ 又は $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ がさらに好ましく、 COOH 、オキソ、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル 又は $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^7$ が特に好ましい。

【0069】

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロ環、 C_3-7 シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-OH、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}_{1-6}$ アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ アルキル) C_{1-6} アルキルを示す。これらのうち、 R^7 としては、水素、ヒドロキシ、 COOH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 C_{0-6} アルキル $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}_{1-6}$ アルキル、アリール、ヘテロ環又は C_3-7 シクロアルキルが好ましく、水素、ヒドロキシ、 COOH 、メチル、イソプロピル、2-メチルブチル、ペンチル、メトキシ、エトキシカルボニル、アセトキシメチル、エチルカルボニルオキシメチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}-\text{イソプロピル}$ 、 $\text{NH}-\text{tert-ブチル}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、フェニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、チエニル、シクロプロピル又はシクロブチルがより好ましい。

【0070】

該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 CN 、アミノ、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{N}-\text{ジ}-(\text{C}_{1-4}$ アルキル) 及び OC_{1-4} アルキルで1又は2以上置換されていてもよく、これらのうち、ヒドロキシ、 CN 、アミノ、ハロゲン又は C_{1-6} アルキルが好ましく、ヒドロキシ、ハロゲン又は C_{1-6} アルキルがより好ましく、具体的には、例えば、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ又はメチル等が挙げられる。

1又は2以上選択される前記 R^3 で置換されていてもよいA環のうち、A環が無置換である場合が好ましい。

以上より、A環としては、より具体的には、例えば、3H-イミダゾール-4-イル基、1H-イミダゾール-2-イル基、[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル基、[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピラゾール-1-イル基、ピリジン-2-イル基、ピラジン-2-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-3-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、[1, 2, 5] チアジアゾール-3-イル基、ピロール-2-イル基、イソチアゾール-3-イル基、イソキサゾール-3-イル基、

4-メチル-チアゾール-2-イル基、4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル基、4-メトキシカルボニル-チアゾール-2-イル基、4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル基、4-アミノメチル-チアゾール-2-イル基、4-シアノ-チアゾール-2-イル基、4-シアノ-チアゾール-2-イル基、4-フルオロ-チアゾール-2-イル基、イミダゾール-2-イル基、4-メチル-イミダゾール-2-イル基、4-メトキシカルボニル-イミダゾール-2-イル基、イソチアゾール-3-イル基、4-ヒドロキシメチル-イソチアゾール-3-イル基、[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル基、5-アセチル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル基、[1, 2, 4] トリアゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル基、4-メチル-ピリジン-2-イル基、4-メトキシメチル-イミダゾール-2-イル基、4-

ーアセチルーイミダゾールー2ーイル基、5ーヒドロキシメチルーイミダゾールー2ーイル基、5ーメチルー〔1, 3, 4〕チアジアゾールー2ーイル基、5ーフルオロー〔1, 3, 4〕チアジアゾールー2ーイル基、5ーメチルー〔1, 2, 4〕トリアゾールー2ーイル基、5ーアセチルー〔1, 2, 4〕トリアゾールー3ーイル基、4ーメトキシメチルーイソキサゾールー2ーイル基、5ーメチルーイソキサゾールー3ーイル基、5ーヒドロキシメチルーイソキサゾールー3ーイル基、1ーオキシーピラジニンー2ーイル基、1ーオキシーピリジンー2ーイル基、5ーメトキシメチルーイソキサゾールー3ーイル基、5ーメチルカルボニルーイソキサゾールー3ーイル基、5ークロロイソキサゾールー3ーイル基、5ーアミノメチルーイソキサゾールー3ーイル基、4メチルー1Hーピラゾールー3ーイル基、ピリミジンー2ーイル基、ピリミジンー4ーイル基、ピリダジンー3ーイル基、6ーメチルーピリダジンー3ーイル基、2ーメチルーチアゾールー4ーイル、チアゾロ〔5, 4ーb〕ピリジンー2ーイル基、3ーメチルー〔1, 2, 4〕チアジアゾリルー5ーイル基、1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイル基等が挙げられる。

R^2 は、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_3-aF_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ 、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アミノ、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-N$ 、 N ージー (C_{1-4} アルキル)、 CN 、ホルミル、フェニル又はヘテロ環を意味する。該 R^2 としては、ヒドロキシ、ホルミル、 $-CH_3-aF_a$ (好ましくはトリフルオロメチル)、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 CN 、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 又はヘテロ環が好ましく、ヒドロキシ、ホルミル、 $-CH_3-aF_a$ (好ましくはトリフルオロメチル)、 $-OCH_3-aF_a$ (好ましくは、トリフルオロメトキシ)、アミノ、 CN 又は $-(CH_2)_{1-4}OH$ がより好ましく、ヒドロキシ、ホルミル、アミノ、ハロゲン (好ましくは、フルオロ及びクロロ) 又は $-(CH_2)_{1-4}OH$ がさらに好ましい。

R^2 がヘテロ環である場合には、該ヘテロ環は、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。

q は、0 乃至 3 の整数を示す。

【0071】

q としては、0 乃至 2 であることが好ましい。

【0072】

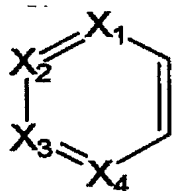
q が 2 又は 3 である場合には、 R^2 は同一又は異なってもよい。

【0073】

次に、前記式 (I) 中の部分構造である式 (III)

【0074】

【化14】



(III)

【0075】

で表される基について説明する。

上記式 (III) 中の X_1 乃至 X_4 は、炭素原子又は窒素原子であり、かつ、 X_1 乃至 X_4 のうち、少なくとも 2 つは、炭素原子を意味する。

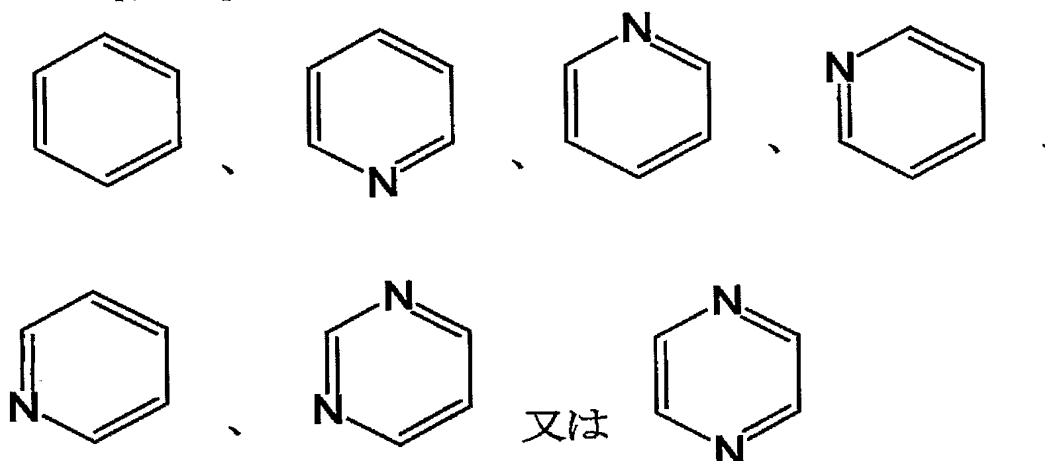
上記式 (III) 中の X_1 乃至 X_4 の全てが炭素原子である場合又は X_1 乃至 X_4 の一つが窒素原子である場合が好ましく、 X_1 乃至 X_4 の全てが炭素原子である場合が特に好ましい。

【0076】

式 (III) で表される基としては、具体的には、例えば、下記式 (III-1)

【0077】

【化15】



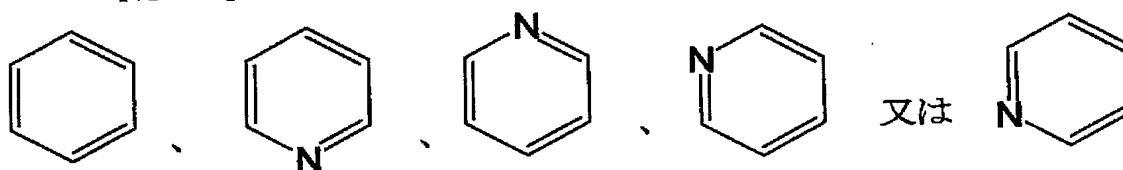
(III-1)

【0078】

で表される基が挙げられ、これらのうち、式 (III-2)

【0079】

【化16】



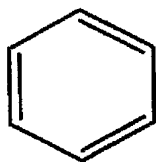
(III-2)

【0080】

で表される基がより好ましく、
式 (III-3)

【0081】

【化17】



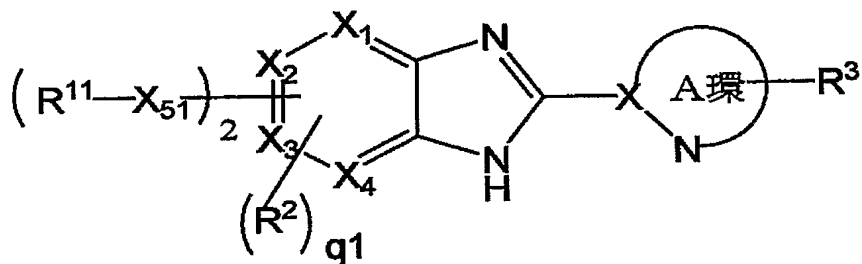
(III-3)

【0082】

で表される基であることがさらに好ましい。
発明に係る化合物 (I) としては、例えば、式 (I-1)

【0083】

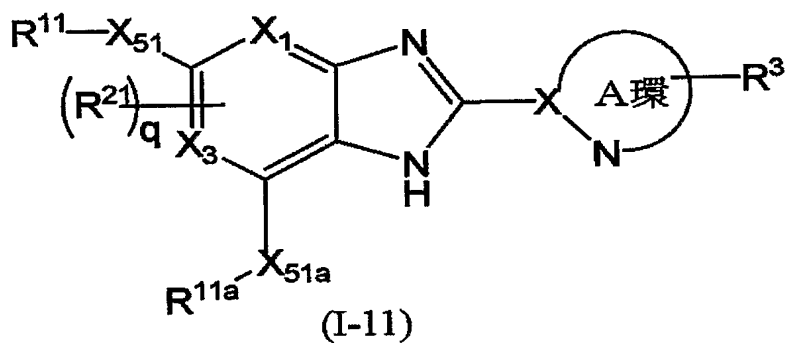
【化18】



式 (I-11)

【0084】

【化19】

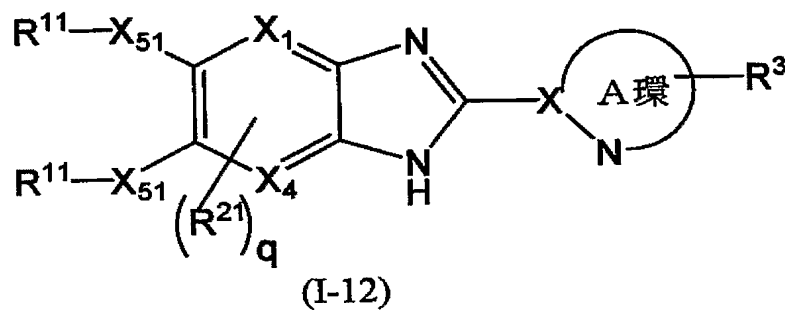


【0085】

式 (I-12)

【0086】

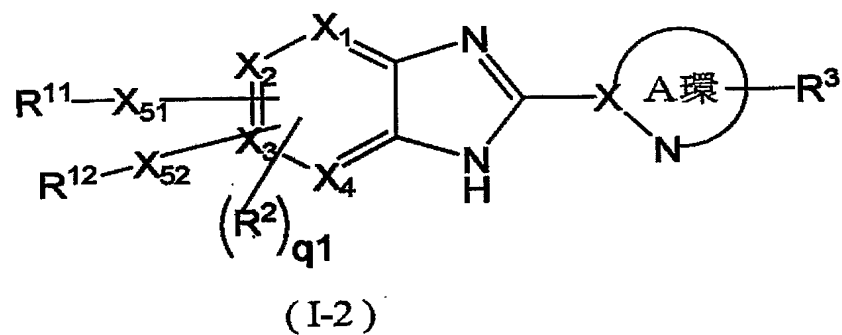
【化20】



式 (I-2)

【0087】

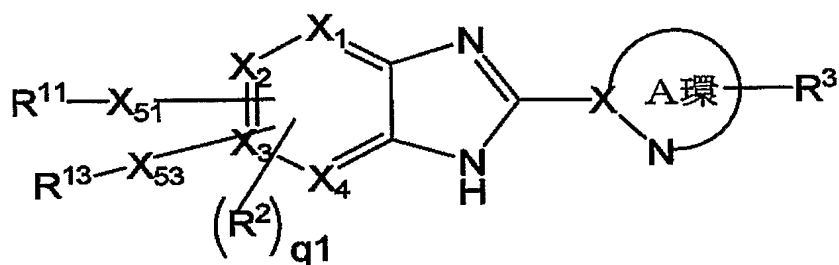
【化21】



又は式 (I-3)

【0088】

【化22】



(I-3)

【0089】

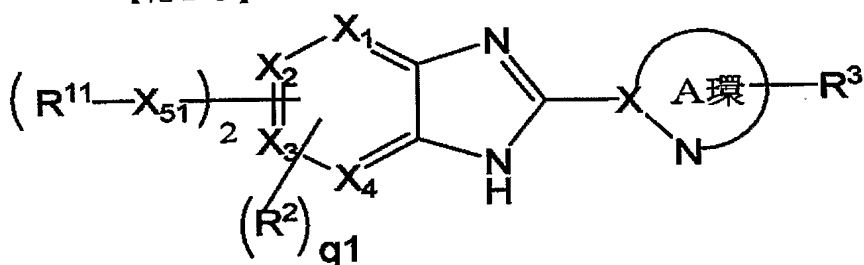
で表わされる化合物が包含される。

以下、各化合物について詳細に説明する。

式 (I-1)

【0090】

【化23】



(I-1)

【0091】

で表される化合物について説明する。

【0092】

 R^{11} は、アリール基又はヘテロアリール基を示す。 R^{11} が示す「アリール基」としては、前記定義のアリール基と同様の基が挙げられ、これらのうち、フェニル基又はナフチル基が好ましい。

【0093】

 R^{11} が示す「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該ヘテロ環内に、1乃至3有する5乃至6員の単環を示すか、或いは、該単環とフェニル又はピリジンとが縮合した9又は10員の双環を意味し、該ヘテロアリールとしては、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該ヘテロ環内に、1乃至3有する5乃至6員の単環が好ましい。

該ヘテロアリール基が、ヘテロ原子を2又は3有する場合には、これらは同一又は異なってもよい。

【0094】

 R^{11} がヘテロ環である場合の「5乃至6員の単環」とは、具体的には、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基等が挙げられ、これらのうち、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基が好ましい。 R^{11} がヘテロ環である場合の「9乃至10員の双環」とは、具体的には、例えば、ピリドチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニ

ル基、ベンゾイミダゾリル基等が挙げられ、これらのうち、ベンゾイミダゾリル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基が好ましい。

【0095】

また、 R^{11} は、前記定義の R^4 を1乃至3有していてもよく、該 R^4 を2又は3有する場合には、これらは同一又は異なってもよい。

【0096】

R^{11} 上に有していてもよい R^4 としては、前記定義の R^4 のうち、例えば、CN、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルOH、 C_{1-6} アルキルO- C_{1-6} アルキル、-C(O) C_{1-6} アルキル、-C(O)N-ジ- (C_{1-6} アルキル)、-C(O)N (C_{1-6} アルキル)、-S(O)₂- (C_{1-6} アルキル)、-S(O)₂-N-ジ- (C_{1-6} アルキル)、-C(O)OC₁₋₆ アルキル、ホルミル、-OC₁₋₆ アルキル、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよい)、-C(O)NH₂、ハロゲン、OCH₃-a F_a、 C_{1-6} アルキルOC(O)CH₃-a F_a、含窒素ヘテロ芳香環式基 (該ヘテロ芳香環式基は、 C_{1-6} アルキル又はオキソで置換されていてもよい)、アミジン又はN-ヒドロキシアミジン等が挙げられ、-S(O)₂-N-ジ- (C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルキルO- C_{1-6} アルキル、-S(O)₂ C_{1-6} アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、-C(O) C_{1-6} アルキル、-C(O)N-ジ- (C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルキルが好ましく、これらのうち、CN、CH₂O- (C_{0-6} アルキル)、含窒素ヘテロ芳香環式基、-S(O)₂ C_{1-6} アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、-C(O) C_{1-6} アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)N-モノ- (C_{1-6} アルキル)、-C(O)N-ジ- (C_{1-6} アルキル) がより好ましい。

【0097】

q1 は、0乃至2の整数を示す。

【0098】

q1 が2である場合には、 R^{21} は、同一又は異なってもよい。

【0099】

X_{51} は、-O-、-OC₁₋₆ アルキル-、 C_{1-6} アルキル、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-又は-N-S(O)₂-を示し、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-が好ましく、-O-又は-S-がより好ましく、-O-がさらに好ましい。

【0100】

前記式 (I-1) 中に、 $-X_{51}-R^{11}$ で表される基を2有するが、これらは同一又は異なってもよい。

【0101】

以上より、 $-X_{51}-R^{11}$ (R^{11} は、 R^4 で1乃至3置換されていてもよい) としては、具体的には、例えば、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルファニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、2-シアノフェノキシ基、3-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基、2-メチルカルバモイルフェノキシ基、3-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-イソプロピルフェノキシ基、3-イソプロピルフェノキシ基、4-イソプロピルフェノキシ基、

2-メチルフェノキシ基、3-メチルフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、
2-エチルフェノキシ基、3-エチルフェノキシ基、4-エチルフェノキシ基、
2-アセチルフェノキシ基、3-アセチルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、
2-メタンスルホニルフェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メタン
スルホニルフェノキシ基、
2-メトキシカルボニルフェノキシ基、3-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-メト
キシカルボニルフェノキシ基、
2-エトキシカルボニルフェノキシ基、3-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-エト
キシカルボニルフェノキシ基、
2-ヒドロキシフェノキシ基、3-ヒドロキシフェノキシ基、4-ヒドロキシフェノキシ
基、
2-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシ
メチルフェノキシ基、
2-ヒドロキシエチルフェノキシ基、3-ヒドロキシエチルフェノキシ基、4-ヒドロキシ
エチルフェノキシ基、
2-ホルミルフェノキシ基、3-ホルミルフェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基、
2-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、3-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ
基、4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、
2,5-ジフルオロフェノキシ基、2,4-ジフルオロフェノキシ基、2,6-ジフルオ
ロフェノキシ基、
2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロフェノキシ基、4-フルオロフェノキシ基、
2-ジフルオロメトキシフェノキシ基、3-ジフルオロメトキシフェノキシ基、4-ジ
フルオロメトキシフェノキシ基
2-トリフルオロメトキシフェノキシ基、3-トリフルオロメトキシフェノキシ基、4-
トリフルオロメトキシフェノキシ基、
2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、3-(1H-テトラゾール-5-
イル)フェノキシ基、4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基
2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-(オキサジアゾール-3-イル
)フェノキシ基、4-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、
2-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-(5-メチルオキサ
ジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル)
フェノキシ基、
2-メトキシフェニルスルファニル基、3-メトキシフェニルスルファニル基、4-メト
キシフェニルスルファニル基、2-メトキシフェニルメチルスルファニル基、3-メトキシ
フェニルメチルスルファニル基、4-メトキシフェニルメチルスルファニル基
2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェ
ノキシ基、3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-
3-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサ
ジアゾール-3-イル)フェノキシ基
2-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ基、3-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノ
キシ基、4-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ基、
ピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-3-イルスルファニル基、ピリジン-4-
イルスルファニル基、
ピリジン-2-イルスルホニルアミノ基、ピリジン-3-イルスルホニルアミノ基、ピリ
ジン-4-イルスルホニルアミノ基
ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ
基、
2-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-メトキシピリジン-4-イルオキシ基、
6-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、6-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、
3-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、4-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、

5-メトキシピリジン-2-イルオキシ基
 2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ基、
 6-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、5-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、4-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、3-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、
 4-シアノピリジン-3-イルオキシ基、4-ジメチルカルバモイルピリジン-3-イルオキシ基、4-メチルスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、
 2-シアノピリジン-3-イルオキシ基、2-ジメチルカルバモイルピリジン-3-イルオキシ基、2-メチルスルホニルピリジン-3-イルオキシ基、
 2-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、4-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、5-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、6-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、
 2-メチルピリジン-4-イルスルファニル基、3-メチルピリジン-4-イルスルファニル基、
 4-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、5-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、6-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、2-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、
 3-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、4-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、5-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、6-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、
 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、
 1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、
 1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、
 1H-イミダゾール-2-イルスルファニル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
 4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基又は4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基等が挙げられる。

【0102】

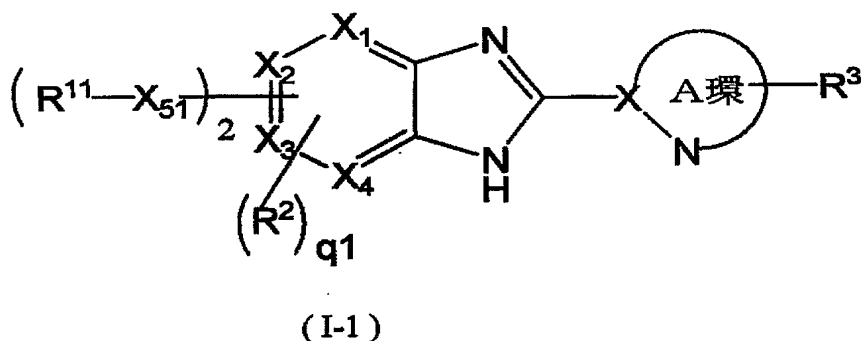
式(I-1)中のA環、X、R²、R³、X₁乃至X₄及びq1は、前記式(I)の場合と同様である。

【0103】

式(I-1)

【0104】

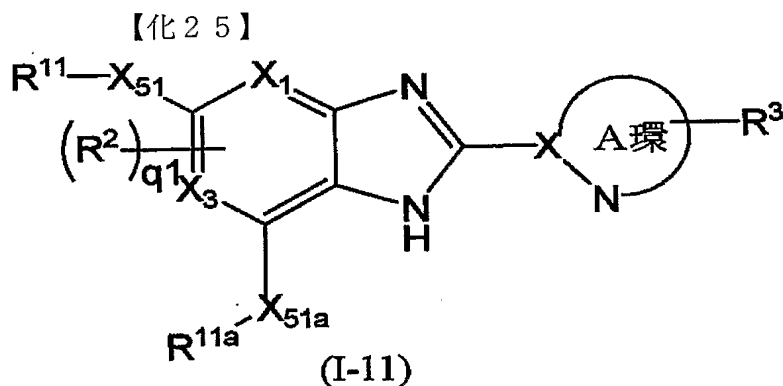
【化24】



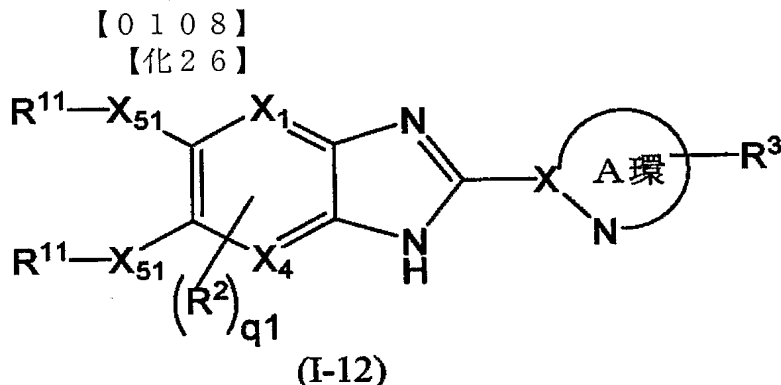
【0105】

[式中、各記号は前記と同じ] で表される化合物としては、例えば、式(I-11)

【0106】



【0107】
又は式 (I-12)



【0109】

で表される化合物が挙げられる。

前記式 (I-11) で表される化合物について説明する。

式 (I-11) 中の R^{11a} は、前記 R^{11} (該 R^{11} は、それぞれ独立して、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい) と同様の基を示す。

R^{11a} としては、フェニル基又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該ヘテロ環内に、1乃至3有する5乃至6員の芳香族の単環が好ましく、フェニル基又は環内に窒素原子を1乃至2有する5乃至6員のヘテロアリール基がより好ましい。

【0110】

X_{51a} は、前記 X_{51} と同様の基を示す。

該 R^{11a} 上の置換基 R^4 の位置は、結合可能な位置であれば、特に限定されないが、 R^{11a} がフェニル基である場合には、オルト位又はメタ位であることが好ましい。

【0111】

X_{51a} としては、前記 X_{51} のうち、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ が好ましく、 $-O-$ 又は $-S-$ がより好ましく、 $-O-$ がさらに好ましい。

【0112】

$R^{11a}-X_{51a}-$ としては、より具体的には、例えば、2-メタンスルホニルフェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、3-アセチルフェノキシ基、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基、フェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、3-メチルフェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロフェノキシ基、2,4-ジフルオロフェノキシ基、2,5-ジフルオロフェノキシ基、2,6-ジフルオロフェノキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、2-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-オキ

ソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-エチル-2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、等が挙げられ、2-メタンスルホニルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、2-カルバモイルフェノキシ基、フェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、2-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-エチル-2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基が好ましい。

式 (I-11) 中の X_1 及び X_3 は、それぞれ独立して、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、 X_1 又は X_3 の一方が窒素原子であり、他方が炭素原子である場合が好ましく、 X_1 及び X_3 が共に炭素原子であることが好ましい。

式 (I-11) 中の A 環、 R^{11} 、 R^3 、 R^2 、X、 X_1 乃至 X_3 及び q_1 は、前記式 (I-1) 中のものと同様の基を示す。

【0113】

次に、式 (I-12) について説明する。

式 (I-12) 中の 2 つの R^{11} は、それぞれ独立して、前記 R^{11} (該 R^{11} は、それぞれ独立して、1 乃至 3 の前記 R^4 で置換されていてもよい) と同様の基を示す。

R^{11} としては、フェニル基又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該ヘテロ環内に、1 乃至 3 有する 5 乃至 6 員の芳香族の単環が好ましく、フェニル基又は環内に窒素原子を 1 乃至 2 有する 5 乃至 6 員のヘテロアリアル基がより好ましい。

【0114】

X_{51} は、前記と同様の基を示す。

【0115】

式 (I-12) 中の A 環、 R^{11} 、 R^2 、 R^3 、X、 X_1 乃至 X_4 及び q_1 は、前記式 (I-1) と同様の基を示す。

該 R^{11} 上の置換基 R^4 の位置は、結合可能な位置であれば、特に限定されないが、一方は、例えば、 R^{11} がフェニル基である場合には、オルト位又はパラ位が好ましく、他方は、例えば、 R^{11} がフェニル基である場合には、メタ位又はパラ位が好ましい。

【0116】

式 (I-12) 中の $R^{11}-X_{51}$ としては、より具体的には、例えば、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基、2-シアノフェノキシ基、3-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-メタンスルホニルフェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、

ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基、2-メチルカルバモイルフェノキシ基、3-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-メトキシカルボニルフェノキシ基、3-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、3-アセチルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、2-エトキシカルボニルフェノキシ基、3-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、2-N-ヒドロキシアミジノ-フェノキシ基、3-N-ヒドロキシアミジノ-フェノキシ基、4-N-ヒドロキシアミジノ-フェノキシ基、2-ヒドロキシメチル-フェノキシ基、3-ヒドロキシメチル-フェノキシ基、4-ヒドロキシメチル-フェノキシ基

、2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、2-シアノーピリジン-3-イル基、4-シアノーピリジン-3-イル基、2-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、4-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-ホルミルフェノキシ基、3-ホルミルフェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基等が挙げられる。

これらのうち、例えば、一方は、2-カルバモイルフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基、2-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基、2-シアノーピリジン-3-イル基、4-シアノーピリジン-3-イル基、2-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、4-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、5-シアノーピリジン-3-イル基、4-シアノーピリジン-3-イル基、5-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、4-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、2-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、2-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、2-N-ヒドロキシアミジノ-フェノキシ基、4-N-ヒドロキシアミジノ-フェノキシ基、2-ヒドロキシメチル-フェノキシ基、4-ヒドロキシメチル-フェノキシ基、2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-ホルミルフェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基が好ましく、2-カルバモイルフェノキシ基、2-シアノフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、2-メタンスルホニルフェノキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、2-メチルカルバモイルフェノキシ基、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-メトキシカルボニルフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、2-エトキシカルボニルフェノキシ基、2-N-ヒドロキシアミジノ-フェノキシ基、2-シアノーピリジン-3-イル基、2-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、2-ヒドロキシメチル-フェノキシ基、2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-ホルミルフェノキシ基がより好ましい。例えば、他方は、3-カルバモイルフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基、3-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、3-(ピリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、4-(ピリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基、3-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、5-シアノーピリジン-3-イル基、4-シアノーピリジン-3-イル基、5-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、4-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、3-アセチルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、3-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、3-N-ヒドロキシアミジノ-フェノキシ基、4-N-ヒドロキシアミジノ-フェノキシ基、

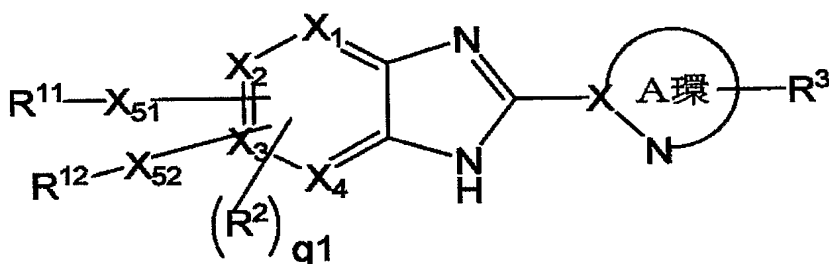
3-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-ホルミルフェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基が好ましく、4-カルバモイルフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-N-ヒドロキシアミノフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-シアノピリジン-3-イル基、4-カルバモイルピリジン-3-イル基、4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基がより好ましい。

【0117】

本発明に係る化合物 (I-2)

【0118】

【化27】



(I-2)

【0119】

で表される化合物について説明する。

【0120】

$R^{1,2}$ は $C_3 - 8$ アルキル又は $C_3 - 8$ シクロアルキル基を示す。

$R^{1,2}$ が示す「 $C_3 - 8$ アルキル」又は「 $C_3 - 8$ シクロアルキル」中の炭素原子の1つが、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよい。

$R^{1,2}$ は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい。

該 $R^{1,2}$ 上に R^4 が2又は3存在する場合には、 R^4 は同一又は異なってもよい。

X_{52} は、前記 X_{51} と同様の基を示す。

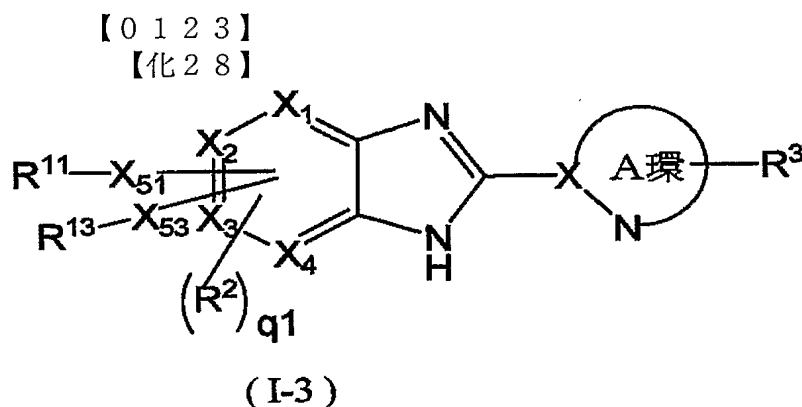
式 (I-2) 中の $R^{1,2} - X_{52}$ としては、より具体的には、例えば、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、2-オキソシクロペンチルオキシ基、2-オキソシクロヘキシルオキシ基、3-テトラヒドロフランニル基、3-テトラヒドロピラニル基、4-テトラヒドロピラニル基等が挙げられ、これらのうちシクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、2-オキソシクロペンチルオキシ基、2-オキソシクロヘキシルオキシ基が好ましい。

【0121】

式 (I-2) 中の $R^{1,1}$ 、 R^2 、 R^3 、 X 、 X_1 乃至 X_4 及び q_1 は、前記式 (I-1) と同様の基を示す。

【0122】

本発明に係る化合物 (I-3)



【0124】

で表される化合物について説明する。

R^{11} 、 X_{51} 、 X_1 乃至 X_4 、 X 、 R^2 、 R^3 、 q_1 は、前記式 (I-1) と同じ意味を有する。

R^{13} は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有する3乃至8員のヘテロ環を示し、これらのうち、ピリジル基又は該ヘテロ環内に、窒素原子を少なくとも1有する4乃至7員の脂肪族ヘテロ環が好ましい。

R^{13} が、該ヘテロ原子を2又は3有する場合には、これらは同一又は異なってもよい。

R^{13} としては、具体的には、例えば、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられ、これらのうち、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル又はピペリジニルが好ましく、ピロリジニル又はピペリジニルがより好ましい。

R^{13} は、前記 R^4 で表される基を該 R^{13} 上に、1乃至3、好ましくは1又は2有していてもよい。 R^{13} 上に、 R^4 が2又は3有する場合には、これらは、同一又は異なってもよい。

R^{13} 上の R^4 としては、 $-C(O)C_{1-8}$ アルキル ($-C(O)C_{1-8}$ アルキル基中のアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $N-C_{1-8}$ アルキル、 N -ジ- C_{1-8} アルキル、 OC_{1-8} アルキル又は $-C(O)_{1-8}$ アルキルで置換されていてもよい)、 $-C(O)C_{0-8}$ アルキル-Ph、 $-C(O)C_{3-7}$ シクロアルキル (C_{3-7} シクロアルキル中の炭素原子が、窒素原子で置換されていてもよい)、 $-C(O)OC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル $C(O)NH_2$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル $C(O)N-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル $C(O)N$ -ジ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル、ヘテロ芳香環、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2N-C_{1-8}$ アルキル、 $-S(O)_2N$ -ジ- C_{1-8} アルキル、 $-C(O)-C_{1-8}$ アルキル- NC_{1-8} アルキル又は $-S(O)_2C_{1-8}$ アルキルが好ましく、ヘテロ芳香環、 $-C_{0-3}$ アルキル $C(O)NH_2$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ アルキルがより好ましく、 $-C_{0-3}$ アルキル $C(O)NH_2$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ 、 $-C(O)-C_{1-8}$ アルキル- NC_{1-8} アルキルがさらに好ましい。

R^{13} 上の R^4 としては、より具体的には、例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、 n -プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ヒドロキシエチルカルボニル基、ヒドロキシメチルカルボニル基、メトキシメチルカルボニル基、エトキシメチルカルボニル基、メチル基、エチル基、フェニルカルボニル基、フェネチルカルボニル基、ベンジルカルボニル基、ジメチルアミノメチルカルボニル基、メチルアミノメチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、1-メチル-3-オキソブチルカルボニル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、ピロリジン-2-カルボニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリジニル基、トリフルオロメチルカルボニル基、2-ヒドロキシアセチル基、2-メチルアミノアセチル基、2-ジメチルアミノ

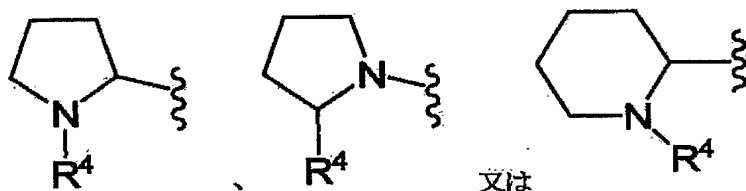
アセチル基、2-エチルアミノアセチル基、n-プロピルアミノアセチル基、イソプロピルアミノアセチル基等が挙げられる。

【0125】

R^{1-3} が、例えば、ピロリジニル基又はピペリジニル基である場合には、式 (IV)

【0126】

【化29】



(IV)

【0127】

[式中、 R^4 は前記定義と同様の基を示し、式 (V)

【0128】

【化30】



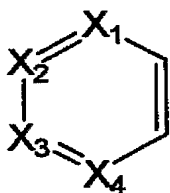
(V)

【0129】

は、前記式 (III)

【0130】

【化31】



(III)

【0131】

で表わされる基との結合部位を示す] で表される基である場合が好ましい。

X_{5-8} は、単結合を示す。

【0132】

1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい R^{1-3} としては、具体的には、例えば、1-アセチルピロリジン-2-イル基、2-アセチルピロリジン-1-イル基、1-アセチルピペリジン-2-イル基、1-エチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-エチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-エチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-n-プロピルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-n-プロピルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、1-n-プロピルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-イソプロピル-ピロリジン-2-イル基、2-イソプロピル-ピロリジン-1-イル基、1-イソプロピル-ピペリジン-2-イル基、1-ヒドロキシエチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ヒドロキシエチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ヒドロキシエチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-ヒドロキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ヒドロキシメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ヒドロキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-メトキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-メトキシメチルカルボニル-ピロリジン-1-

ーイル基、1-メトキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-エトキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-エトキシメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-エトキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-メチルピロリジン-2-イル基、2-メチルピロリジン-1-イル基、1-メチルピペリジン-2-イル基、1-エチルピロリジン-2-イル基、2-エチルピロリジン-1-イル基、1-エチルピペリジン-2-イル基、1-フェニルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-フェニルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-フェニルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-フェネチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-フェネチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-フェネチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-ベンジルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ベンジルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ベンジルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-メチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-メチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-メチルアミノメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-シクロヘキシルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-シクロヘキシルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-シクロヘキシルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-シクロペンチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-シクロペンチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-シクロペンチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニル)-ピロリジン-2-イル基、2-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニル)-ピロリジン-1-イル基、1-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニル)-ピペリジン-2-イル基、1-メタンスルホニル-ピロリジン-2-イル基、2-メタンスルホニル-ピロリジン-1-イル基、1-メタンスルホニル-ピペリジン-2-イル基、1-エタンスルホニル-ピロリジン-2-イル基、2-エタンスルホニル-ピロリジン-1-イル基、1-エタンスルホニル-ピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルスルホニル-ピロリジン-2-イル基、2-イソプロピルスルホニル-ピロリジン-1-イル基、1-イソプロピルスルホニル-ピペリジン-2-イル基、1-カルバモイル-ピロリジン-2-イル基、2-カルバモイル-ピロリジン-1-イル基、1-カルバモイル-ピペリジン-2-イル基、1-カルバモイルメチル-ピロリジン-2-イル基、2-カルバモイルメチル-ピロリジン-1-イル基、1-カルバモイルメチル-ピペリジン-2-イル基、1-カルバモイルエチル-ピロリジン-2-イル基、2-カルバモイルエチル-ピロリジン-1-イル基、1-カルバモイルエチル-ピペリジン-2-イル基、1-(ピロリジン-2-イルカルボニル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピロリジン-2-イルカルボニル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピロリジン-2-イルカルボニル)-ピペリジン-2-イル基、1-(ピリミジニル-2-イル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピリミジニル-2-イル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピリミジニル-2-イル)ピペリジン-2-イル基、1-(ピラジニル-2-イル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピラジニル-2-イル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピラジニル-2-イル)ピペリジン-2-イル基、1-(ピリジル-2-イル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピリジル-2-イル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピリジル-2-イル)ピペリジン-2-イル基、1-(ピリジル-3-イル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピリジル-3-イル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピリジル-3-イル)ピペリジン-2-イル基、1-トリフルオロメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-トリフルオロメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-トリフルオロメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-2-イル基、2-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-1-イル基、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-2-イル基、1-(2-メチルアミノアセチル)ピロリジン-2-イル基、2-(2-メチルアミノアセチル)ピロリジン-1-イル基、1-(2-メチルアミノアセチル)ピペリジン-2-イル基、1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピロリジン-2-イル基、2-(2-ジ

メチルアミノアセチル) ピロリジン-1-イル基、1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペリジン-2-イル基、1-n-プロピルアミノアセチル-ピロリジン-2-イル基、2-n-プロピルアミノアセチル-ピロリジン-1-イル基、1-n-プロピルアミノアセチル-ピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルアミノアセチル-ピロリジン-2-イル基、2-イソプロピルアミノアセチル-ピロリジン-1-イル基、1-イソプロピルアミノアセチル-ピペリジン-2-イル基等が挙げられる。

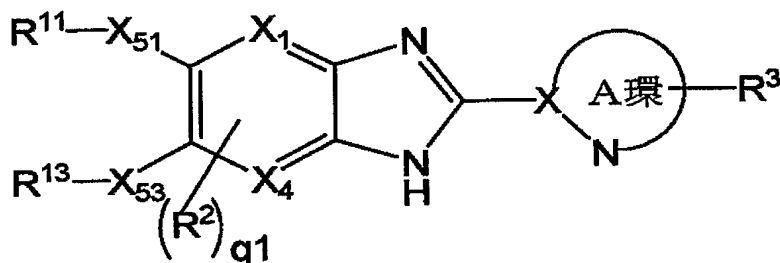
【0 1 3 3】

前記式 (I-3) で表される化合物のうち、

下記式 (I-31)

【0 1 3 4】

【化3 2】



(I-31)

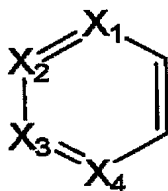
【0 1 3 5】

「式中、各記号は前記定義に同じ」で表される化合物が好ましい。

なお、前記 X_5 、 X_{51} 、 X_{51a} 、 X_{52} 及び X_{53} の右側の結合手が、前記式 (I I I)

【0 1 3 6】

【化 3 3】



(III)

【 0 1 3 7 】

で表される基と結合し、 X_5 、 $X_{5\ 1}$ 、 $X_{5\ 1\ a}$ 、 $X_{5\ 2}$ 及び $X_{5\ 3}$ の左側の結合手が、 R^1 、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 1\ a}$ 、 $R^{1\ 2}$ 又は $R^{1\ 3}$ と結合する。

式(I)で表される化合物のうち、例えば、5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-
ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-アセチルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5 - (2-メトキシ-フェノキシ) - 6 - (4-メチルスルホニル-フェノキシ) - 2 -

ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(2-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5-(2-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
5-(4-カルバモイル-フェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5-(4-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
5-(3-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(2-カルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
5-(2-カルバモイル-フェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5-(2-カルバモイル-フェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5-(2-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2,2,2-トリフルオロ-アセトキシ)-エチル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-6-(2-メチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(2-メチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
4-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
6-(3-メトキシ-フェノキシ)-4-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
4-(2-メトキシ-フェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
4-(2-シアノ-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
4-(2-フルオロ-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
4-(2-フルオロ-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
4-(2-アセチル-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
4-(2,6-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
4-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-メチルス

ルホニルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
4 - (2, 5-ジフルオローフエノキシ) - 2 - (ピラジン-2-イル) - 6 - (4-メ
チルスルホニルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
6 - (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 4 - (2-メトキシーピリジン-3-
イルオキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
6 - (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 4 - (2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
-ピリジン-3-イルオキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
4 - (2-カルバモイルーフエノキシ) - 2 - (ピリジン-2-イル) - 6 - (4-ジメ
チルカルバモイルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
1 - (2 - (6 - (4-オキサゾール-5-イルーフエノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル
- 3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
3 - (6 - (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2 - ピリジン-2-イル-1 H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ベンゾニトリル、
5 - (6 - (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2 - ピリジン-2-イル-1 H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ピリジン-2-カルボニトリル、
1 - (2 - (6 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2 - ピリジン
- 2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノ
ン、
1 - (2 - (2 - ピリジン-2-イル-6 - (キノリン-6-イルオキシ) 3 H-ベンズ
イミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
4 - (6 - (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2 - ピリジン-2-イル-1 H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - 2-メチル-ベンゾニトリル、
1 - (2 - (2 - ピリジン-2-イル-6 - (キノリン-3-イルオキシ) 3 H-ベンズ
イミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
1 - (2 - (6 - (4-アセチルーフエノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-3 H-ベン
ズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
4 - (6 - (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2 - ピリジン-2-イル-1 H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド、
1 - (2 - (6 - (4 - (プロパン-2-スルホニル) - フェノキシ) - 2 - ピリジン-
2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン
、
1 - (2 - (6 - (4-ヒドロキシメチルーフエノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-3
H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
4 - (6 - (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2 - ピリジン-2-イル-1 H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N, N-ジメチル-ベンズアミド、
4 - (6 - (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2 - ピリジン-2-イル-1 H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N-メチル-ベンズアミド、
1 - (2 - (2 - ピリジン-2-イル-6 - (4 - (ピロリジン-1-カルボニル) - フ
エノキシ) - 3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノ
ン、
1 - (2 - (6 - (4 - (5-メチル- (1, 2, 4) オキサジアゾール-3-イル) -
フェノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリ
ジン-1-イル) - エタノン
1 - (2 - (6 - (3 H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - 2 - ピリジン-2-
イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
5 - (6 - (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2 - ピリジン-2-イル-1 H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ピリミジン-2-カルボニトリル、
2 - (6 - (4-フルオローフエノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミ
ダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-カルボキサミド、
2 - (6 - (4-メタンスルホニルーフエノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-3 H-ベ

ンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド、
2-(6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-
ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド、
1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-
ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン又は
1-(2-(6-(4-フルオロ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベン
ズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-エタノンが好
ましい。

本発明に係る置換ベンズイミダゾール誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を挙げることができる。

【0138】

本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

【0139】

本発明の化合物はグルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬として、さらには糖尿病の合併症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

【0140】

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、当該糖尿病の合併症としては、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

【0141】

本発明に係る化合物は、インスリン依存性糖尿病 (IDDM、insulin dependent diabetes mellitus) とインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM、non-insulin dependent diabetes mellitus) のどちらのタイプの糖尿病にも適応可能である。

【0142】

また、インスリン依存性糖尿病 (IDDM、insulin dependent diabetes mellitus) は、遺伝的なインスリン分泌低下と骨格筋でのインスリン抵抗性の素因に、肥満によるインスリン抵抗性が加わることにより発症に至り、おもに成人発症であると考えられている。なお、当該インスリン依存性糖尿病は、その素因により、I型とII型という分類が提唱されている。

【0143】

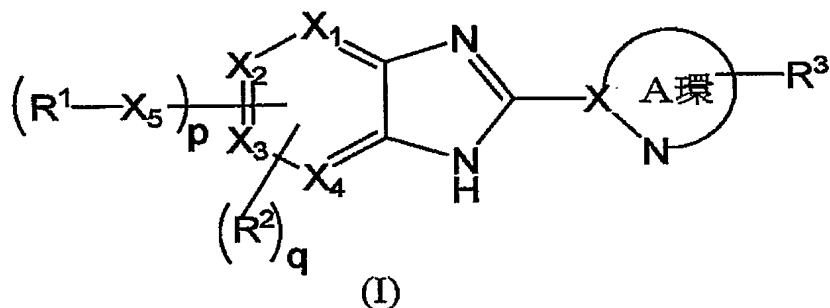
本発明に係る化合物は、I型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することが不可能であったII型糖尿病についても、有用であると考えられる。

【0144】

また、II型糖尿病においては、摂食後高血糖の程度が健常人に比べて長時間持続することが顕著であるが、本発明に係る化合物は、このII型糖尿病に対しても有用である。本発明に係る式 (I)

【0145】

【化 3 4】

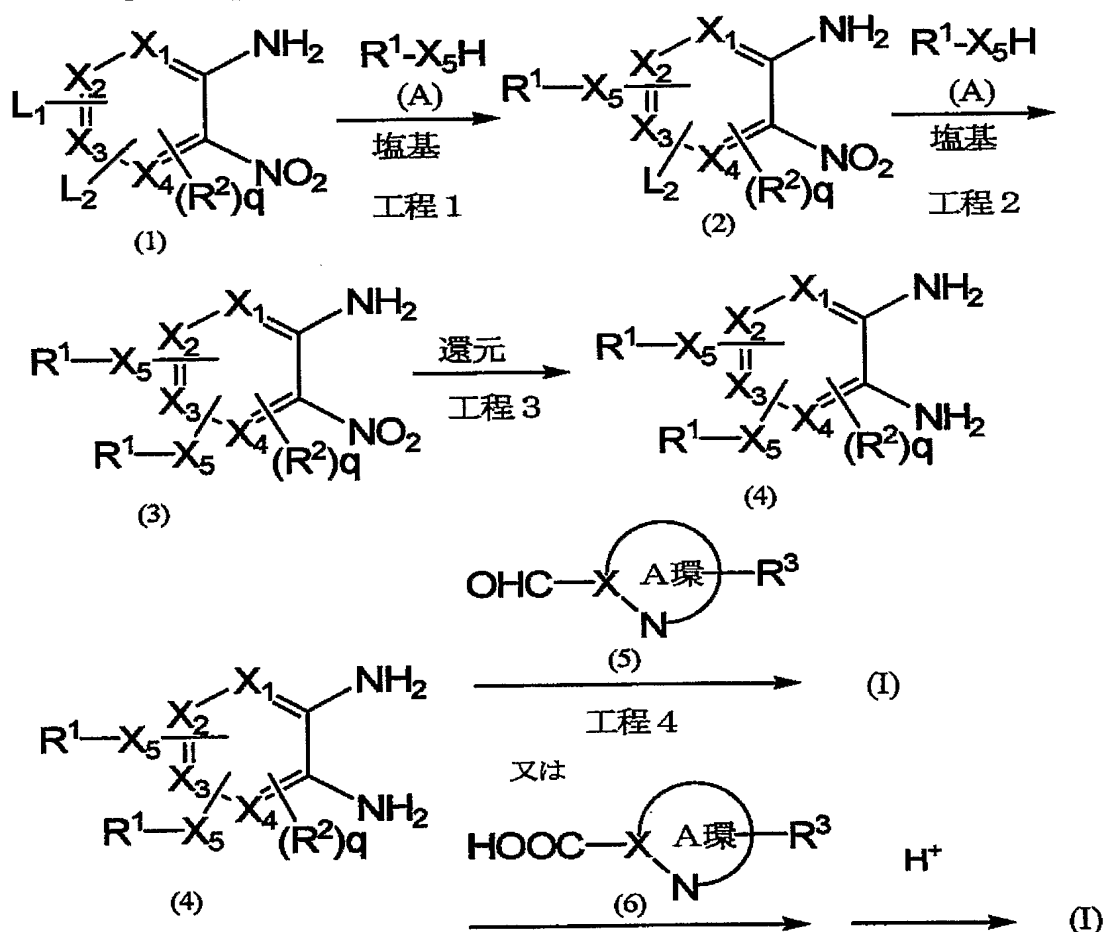


【0146】

[式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法により製造することができる。

【0147】

【化 3 5】



工程 5-1

工程 5-2

[式中、 L^1 及び L^2 は、ハロゲンなどの脱離基を示す。各記号は前記定義に同じ]

(工程 1) 本工程は、塩基の存在下、化合物 (1) と $\text{R}^1\text{-X}_5\text{H}$ で表される化合物 (A) とを反応させて、化合物 (2) を製造する方法である。

【0148】

L^1 及び L^2 としては、より具体的には、例えば、フッ素基、塩素基、臭素基などのハロゲン基が挙げられる。 L^1 及び L^2 は、同一又は異なってもよい。

【0149】

用いられる化合物 (A) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件

により異なるが、化合物(1) 1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

【0150】

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

【0151】

用いられる塩基としては、本工程において、化合物(1)と R^5-X_5H との反応において、化合物(2)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチレート、トリエチルアミン等が挙げられる。 R^5-X_5H が1級あるいは2級アミンの場合は、塩基を用いなくてもよい。

【0152】

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至250度、好ましくは0度乃至150度である。

【0153】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至5時間である。

このようにして得られる化合物(2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程2)本工程は、塩基の存在下、前記工程1で得られた化合物(2)と前記工程1と同一又は異なる化合物(A)とを反応させて、化合物(3)を製造する方法である。本工程は、前記工程1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

(工程3)本工程は、前記工程2で得られた化合物(3)のニトロ基を還元して、化合物(4)を製造する方法である。

【0154】

本工程において用いられる還元反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる還元反応としては、具体的には、例えば、水素、蟻酸、蟻酸アンモニウム、ヒドラジン水和物とパラジウム、白金、ニッケル触媒を用いる接触還元法、塩酸、塩化アンモニウムと鉄を用いる還元法、メタノールと塩化スズを用いる還元法等が挙げられる。

【0155】

上記還元反応において用いられる還元剤の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、化合物(3) 1当量に対して通常1乃至50当量、好ましくは2乃至20当量である。

【0156】

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のない限り、特に限定されないが、例えばメタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

【0157】

反応温度及び反応時間は特に限定されないが、-10乃至100℃程度、好ましくは0乃至50℃程度の反応温度で1乃至20時間程度、好ましくは1乃至5時間程度反応を行う。

【0158】

このようにして得られる化合物(4)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃

縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程4) 本工程は、前記工程3で得られた化合物(4)と化合物(5)とを反応させることにより化合物(I)を製造する方法である。

本工程における環化反応は、文献記載の方法(例えば、シンセシス、2000年 第10巻、1380-1390頁、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられる化合物(5)は、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至3当量である。

【0159】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばニトロベンゼン、メタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン等又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。

【0160】

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.1時間乃至24時間である。

【0161】

このようにして得られる本発明に係る化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程5-1) 本工程は、前記工程3で得られた化合物(4)と化合物(6)とを反応させることにより縮合体を製造する方法である。

本工程におけるアミド反応は、化合物(6)で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、化合物(4)を用いて行われる。

用いられる化合物(6)又はその反応性誘導体は、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至3当量である。

【0162】

化合物(6)の「反応性誘導体」としては、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等を挙げることができ、これらは例えば国際公開WO98/05641号公報記載の方法によって得ることができる。

【0163】

上記反応において、化合物(6)で表されるカルボン酸を用いる場合には、例えばカルボニルジイミダゾール、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等、好ましくはカルボニルジイミダゾール等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

【0164】

当該縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、化合物(6)に対して、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至10当量である。

【0165】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、ピリジン等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。

【0166】

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至24時間である。

【0167】

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基、縮合補助剤の存在下に行うことができる。

【0168】

塩基としては、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0169】

当該塩基の使用量は、化合物(6)で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体1モルに対して、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至1当量である。

【0170】

縮合補助剤としては、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N-ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。

【0171】

当該縮合補助剤の使用量は、化合物(6)で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体1モルに対して、通常1乃至100当量、好ましくは1乃至5当量である。

【0172】

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基又はイミノ基が存在する場合、当該アミノ基又はイミノ基は、適宜、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

【0173】

このようにして得られる縮合体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程5-2)本工程は、前記工程5-1で得られた縮合体を環化反応させることにより化合物(I)を製造する方法である。

本工程における環化反応は、文献記載の方法(例えば、テトラヘドロロン、2001年 第57巻9号、1793-1800頁に記載されている方法等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

環化反応にp-トルエンスルホン酸を用いる場合には、p-トルエンスルホン酸の量は、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至1当量である。

【0174】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、N-メチルピロリジノン等又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。

【0175】

反応温度は、通常0度乃至200度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

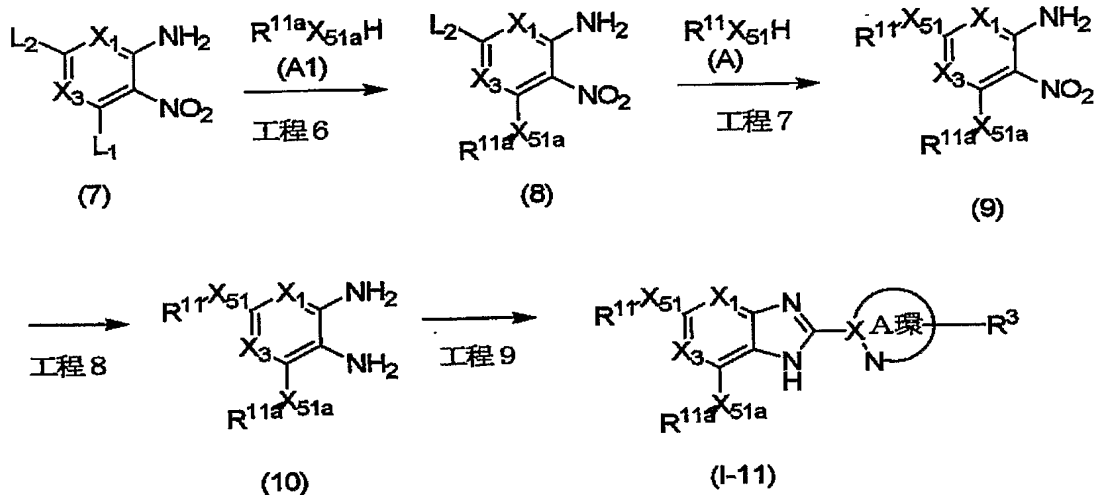
【0176】

このようにして得られる本発明に係る化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物(I-11)は、以下の方法によっても製造することができる。

【0177】

【化 3 6】



【0178】

[式中、 L^1 、 L^2 は、ハロゲンなどの脱離基を示す。各記号は前記定義に同じ]

(工程 6) 本工程は、塩基の存在下、化合物 (7) と化合物 (A1) とを反応させて、化合物 (8) を製造する方法である。

【0179】

L^1 、 L^2 としては、より具体的には、例えば、フッ素基、塩素基、臭素基などのハロゲン基が挙げられる。

【0180】

用いられる化合物 (2) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (7) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

【0181】

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

【0182】

用いられる塩基としては、本工程において、化合物 (7) と化合物 (A1) との反応において、化合物 (8) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチレート、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0183】

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは 0 度乃至 250 度である。

【0184】

本工程における反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0.1 時間乃至 5 時間である。

このようにして得られる化合物 (8) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 7) 本工程は、塩基の存在下、化合物 (8) と前記工程 1 で用いた化合物 (A) とを反応させて、化合物 (9) を製造する方法である。

本工程は、前記工程 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ

ることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(9)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程8)本工程は、化合物(9)のニトロ基を還元して、化合物(10)を製造する方法である。

【0185】

本工程は、前記工程3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0186】

このようにして得られる化合物(10)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程9)本工程は、化合物(10)と前記記載の化合物(5)又は化合物(6)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-11)を製造する方法である。

【0187】

化合物(10)と化合物(5)との反応は、前記工程4と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0188】

また、化合物(10)と化合物(6)との反応は、前記工程5-1及び5-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0189】

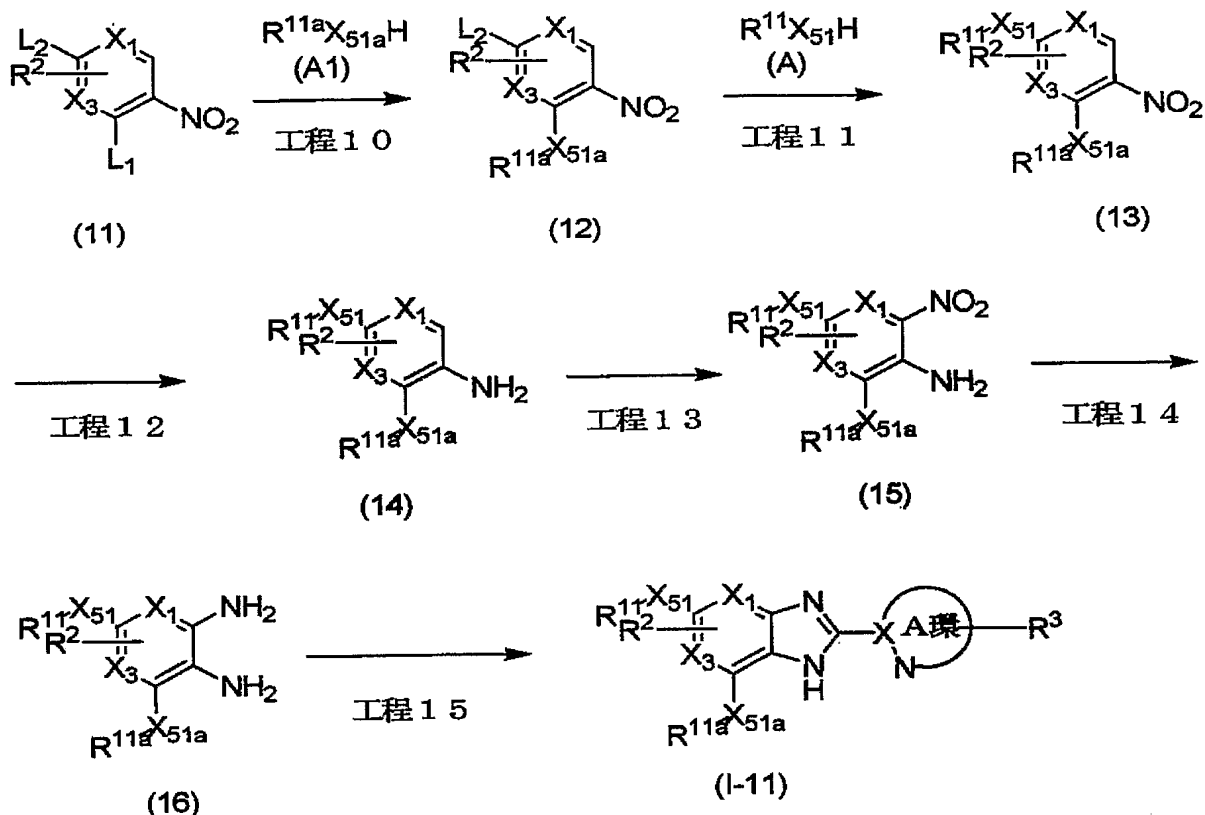
このようにして得られる本発明に係る化合物(I-11)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0190】

本発明に係る化合物(I-11)は、以下の方法によっても製造することができる。

【0191】

【化 37】



【0192】

[式中、 L^1 、 L^2 は、ハロゲンなどの脱離基を示す。各記号は前記定義に同じ]

(工程 10) 本工程は、化合物 (11) と前記記載の化合物 (A1) とを反応させて、化合物 (12) を製造する方法である。

【0193】

本工程は、前記工程 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0194】

このようにして得られる化合物 (12) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 11) 本工程は、化合物 (12) と前記記載の化合物 (A) とを反応させて、化合物 (13) を製造する方法である。

【0195】

本工程は、前記工程 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0196】

このようにして得られる化合物 (13) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 12) 本工程は、化合物 (13) のニトロ基を還元して、化合物 (14) を製造する方法である。

本工程は、前記工程 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0197】

このようにして得られる化合物 (14) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧

濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 1 3) 本工程は、前記工程で得られた化合物 (1 4) にニトロ基を導入して、化合物 (1 5) を製造する方法である。

本工程におけるニトロ化は、文献記載の方法 (例えばシンセティック コミュニケーション、2 0 0 1 年 第 3 1 巻 7 号、1 1 2 3 - 1 1 2 8 頁、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。該ニトロ化反応は、必要に応じて、化合物 (1 4) の有するアミノ基を保護して行ってもよい。

ニトロ化に硝酸カリウムを用いる場合には、硝酸カリウムの量は、通常 0. 1 乃至 1 0 0 当量、好ましくは 0. 1 乃至 2 当量である。

【0 1 9 8】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられる。

【0 1 9 9】

反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至 7 0 度である。反応時間は、通常 0. 1 時間乃至 7 2 時間、好ましくは 0. 5 時間乃至 1 2 時間である。

【0 2 0 0】

このようにして得られる化合物 (1 5) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 1 4) 本工程は、化合物 (1 5) の有するニトロ基を還元して、化合物 (1 6) を製造する方法である。

【0 2 0 1】

本工程は、前記工程 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0 2 0 2】

このようにして得られる化合物 (1 6) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 1 5) 本工程は、化合物 (1 6) と前記記載の化合物 (5) 又は化合物 (6) とを反応させることにより、本発明に係る化合物 (I - 1 1) を製造する方法である。

【0 2 0 3】

化合物 (1 6) と化合物 (5) との反応は、前記工程 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0 2 0 4】

また、化合物 (1 6) と化合物 (6) との反応は、前記工程 5 - 1 及び 5 - 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

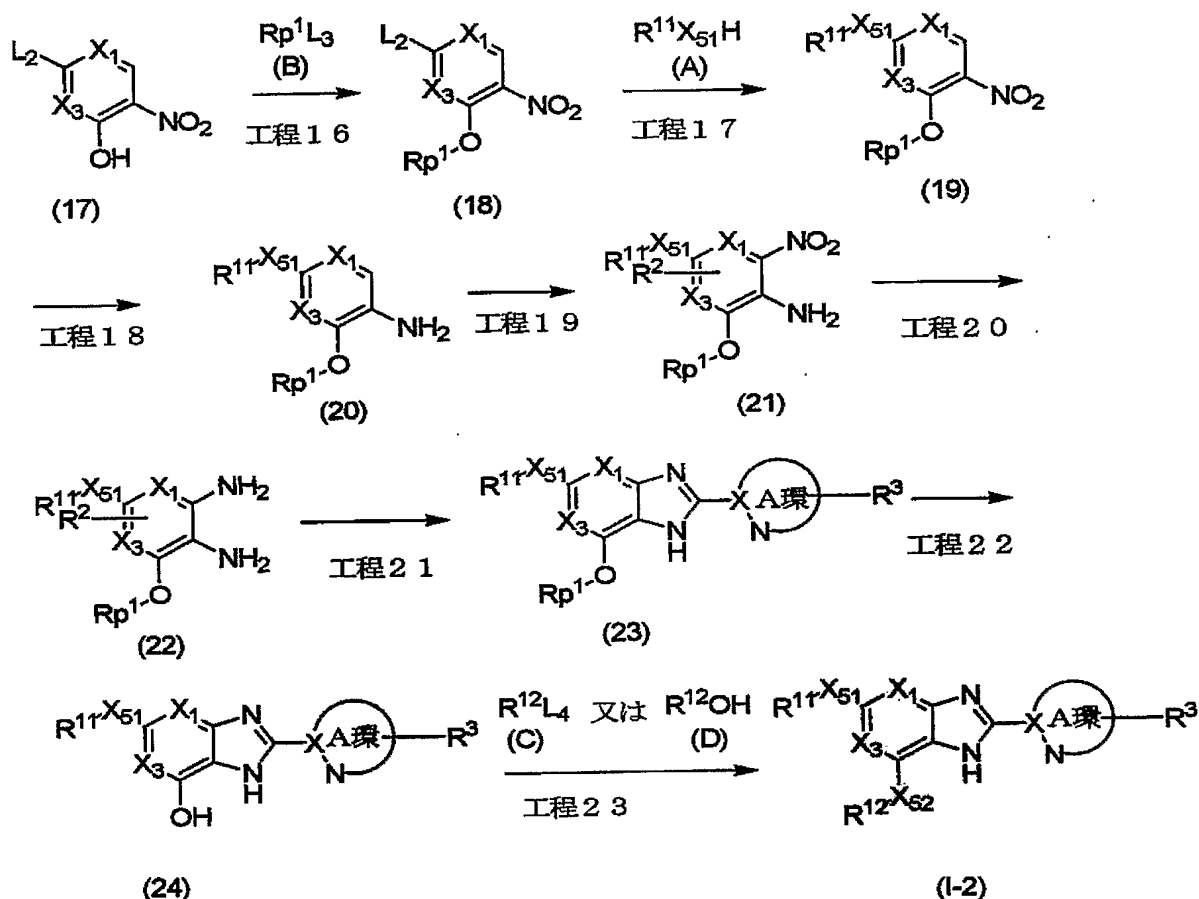
【0 2 0 5】

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I - 1 1) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物 (I - 2) は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

【0 2 0 6】

【化 38】



【0207】

〔式中、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 は、ハロゲンなどの脱離基を示す。 Rp^1 はヒドロキシ基の保護基を示す。各記号は前記定義に同じ〕

(工程 16) 本工程は、化合物 (17) に保護基を導入する反応である。本工程において用いられる化合物 (17) の有するヒドロキシ基の保護基 Rp^1 の導入は、前記記載の文献 (例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0208】

Rp^1 としては、より具体的には、例えば、メトキシメチル基、メチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、2-(トリメチルシリル)エチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルカルボニル基等が挙げられる。

【0209】

用いられる化合物 (B) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (17) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

【0210】

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

【0211】

用いられる塩基としては、本工程において、化合物 (17) と化合物 (B) との反応において、化合物 (18) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例え

ば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン、イミダゾール等が挙げられる。

【0212】

反応温度は、通常 0 乃至反応溶媒の還流温度であり、好ましくは、0 乃至 80 度である。

【0213】

反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間であり、好ましくは、0.5 乃至 12 時間である。

【0214】

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物(18)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程17)本工程は、化合物(18)と前記化合物(A)とを反応させて、化合物(19)を製造する方法である。

【0215】

本工程は、前記工程10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0216】

このようにして得られる化合物(19)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程18)本工程は、化合物(19)の有するニトロ基を還元して、化合物(20)を製造する方法である。

【0217】

本工程は、前記工程12と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0218】

このようにして得られる化合物(20)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程19)本工程は、化合物(20)にニトロ基を導入して、化合物(21)を製造する方法である。

【0219】

本工程は、前記工程13と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0220】

このようにして得られる化合物(21)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程20)本工程は、化合物(21)のニトロ基を還元して、化合物(22)を製造する方法である。

本工程は、前記工程14と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(22)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0221】

(工程21) 本工程は化合物(22)と前記記載の化合物(5)又は化合物(6)とを反応させることにより、化合物(23)を製造する方法である。

化合物(22)と化合物(5)との反応は、前記工程4と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0222】

また、化合物(22)と化合物(6)との反応は、前記工程5-1及び5-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0223】

このようにして得られる化合物(23)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0224】

(工程22) 本工程は、化合物(23)のヒドロキシ基の保護基を除去して、化合物(24)を製造する方法である。

【0225】

本工程における保護基の除去は、文献記載の方法(例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、R^{p1}がベンジル基の場合には、該保護基の除去は、例えば、パラジウム-炭素触媒等を用いる接触水素添加等を用いることにより行うことができる。

R^{p1}の除去に水酸化パラジウム-炭素触媒を用いる場合には、触媒の量は、通常0.01乃至1000当量、好ましくは0.1乃至10当量である。

【0226】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール等が挙げられる。

【0227】

反応温度は、通常室温乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至100度である。反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

【0228】

このようにして得られる化合物(24)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0229】

(工程23) 本工程は、化合物(24)と化合物(C)とを反応させる工程(工程23-1)か、又は化合物(24)と化合物(D)とを反応させる工程(工程23-2)により、本発明に係る化合物(I-2)を製造する方法である。

(工程23-1)

化合物(C)中のL₄としては、具体的には、例えば、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が挙げられる。

用いられる化合物(C)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(24)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

本工程における反応は、塩基の存在下行われ、

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、化合物(24)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

【0230】

用いられる塩基としては、化合物(24)と化合物(C)との反応において、化合物(I-2)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチレート、トリエチルアミン等が挙げられる。

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0度乃至150度である。

【0231】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至5時間である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0232】

(工程23-2)本工程は、前記工程で得られた化合物(24)と化合物(D)とを反応させ、必要に応じて、保護、脱保護を行うことにより本発明に係る化合物(I-2)を製造する方法である。

化合物(24)と化合物(D)との反応は、いわゆる光延反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えばミツノブ(Mitsunobu, O)著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクト(The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス(Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0233】

本工程において用いられるアルコール化合物(D)の量は、化合物(24)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン等が挙げられる。

【0234】

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(24)1当量に対して、通常0.5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

【0235】

用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

【0236】

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(24)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

【0237】

本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

【0238】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

【0239】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。

【0240】

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0241】

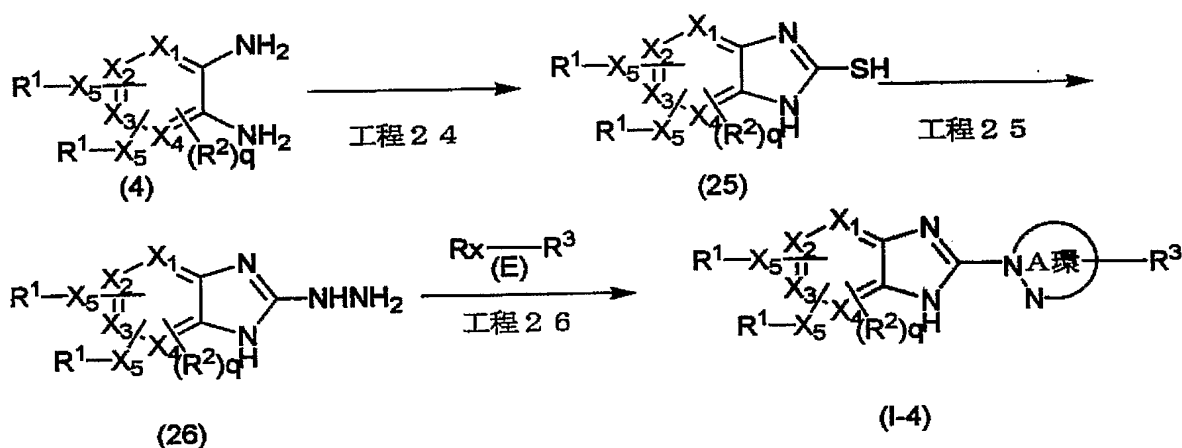
本発明に係る化合物 (I-2) は、前記工程 6 又は 7 の一方の工程において、化合物 (A) を用い、他方の工程において、化合物 $R^{12} - X_{52}H$ を用い、かつ、工程 8 及び工程 9 における反応を行うことにより本発明に係る化合物 (I-2) を製造することもできる。

【0242】

本発明に係る化合物 (I) のうち、X が窒素原子である化合物 (I-4) は、以下の方法によっても製造することができる。

【0243】

【化 39】



【0244】

[式中、 R_x は、ハロゲン原子、アルデヒド、エステル、CN 又はそれらの等価体を 2 有する C_{1-6} アルキルを示し、他の記号は、前記と同じ]

(工程 24) 本工程は、化合物 (4) から化合物 (25) を製造する方法である。

【0245】

この反応は、塩基性存在下、文献記載の方法 (例えば *Indian J. Chem. Sect. B*; 32; 2; 1993; 262-265.)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0246】

例えば二酸化硫黄を用いて反応を行う場合、用いる二酸化硫黄の量は、通常 0.1 乃至 500 当量、好ましくは 0.5 乃至 10 当量である。

【0247】

用いられる塩基としては、化合物 (4) との反応において、化合物 (25) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチレート、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0248】

本工程における反応時間は、通常 1 乃至 48 時間、好ましくは 4 乃至 12 時間である。

【0249】

本工程における反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは 0 乃至溶媒の還流温度である。

【0 2 5 0】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばエタノール、水、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物(25)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0 2 5 1】

(工程25)本工程は、化合物(25)を用いて、化合物(26)を製造する工程である。本工程における反応は、ヒドラジン-水和物を用いて、文献記載の方法(例えば、Indian J. Chem. Sect. B; EN; 32; 2; 1993; 262-265.)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0 2 5 2】

用いるヒドラジン-水和物の量は、通常0.1乃至1000当量、好ましくは1乃至100当量である。

【0 2 5 3】

本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至24時間である。

【0 2 5 4】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至溶媒の還流温度である。

【0 2 5 5】

本工程における反応は、無溶媒で行うことが好ましいが、反応に支障のないものであれば、反応溶媒を用いてもよく、用いられる反応溶媒としては、具体的には、例えばエタノール、水、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

【0 2 5 6】

このようにして得られる化合物(26)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0 2 5 7】

(工程26)本工程は、化合物(26)と化合物(E)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-4)を製造する方法である。

【0 2 5 8】

本工程における反応は、文献記載の方法(例えばIndian J. Chem. Sect. B; EN; 32; 2; 1993; 262-265、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

例えばピラゾールを構築する場合、テトラメトキシプロパンを用いて反応を行うことにより合成することができる。

用いられるテトラメトキシプロパンの量は、通常0.1乃至500当量、好ましくは0.5乃至100当量である。

【0 2 5 9】

本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

【0 2 6 0】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至溶媒の還流温度である。

【0 2 6 1】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限

定されないが、具体的には、例えばエタノール、水、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

【0262】

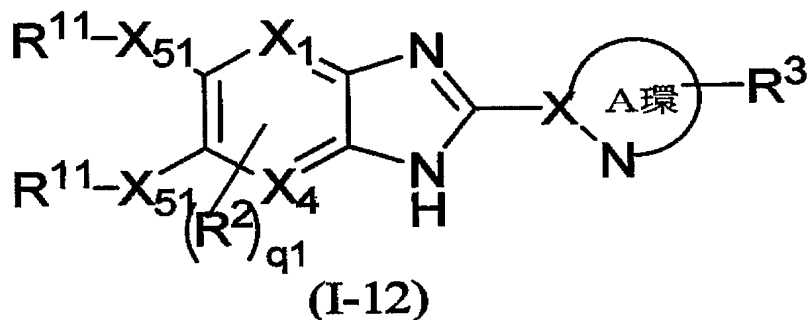
このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-4) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

5, 6-タイプの製造方法)

本発明に係る化合物 (I-12)

【0263】

【化40】

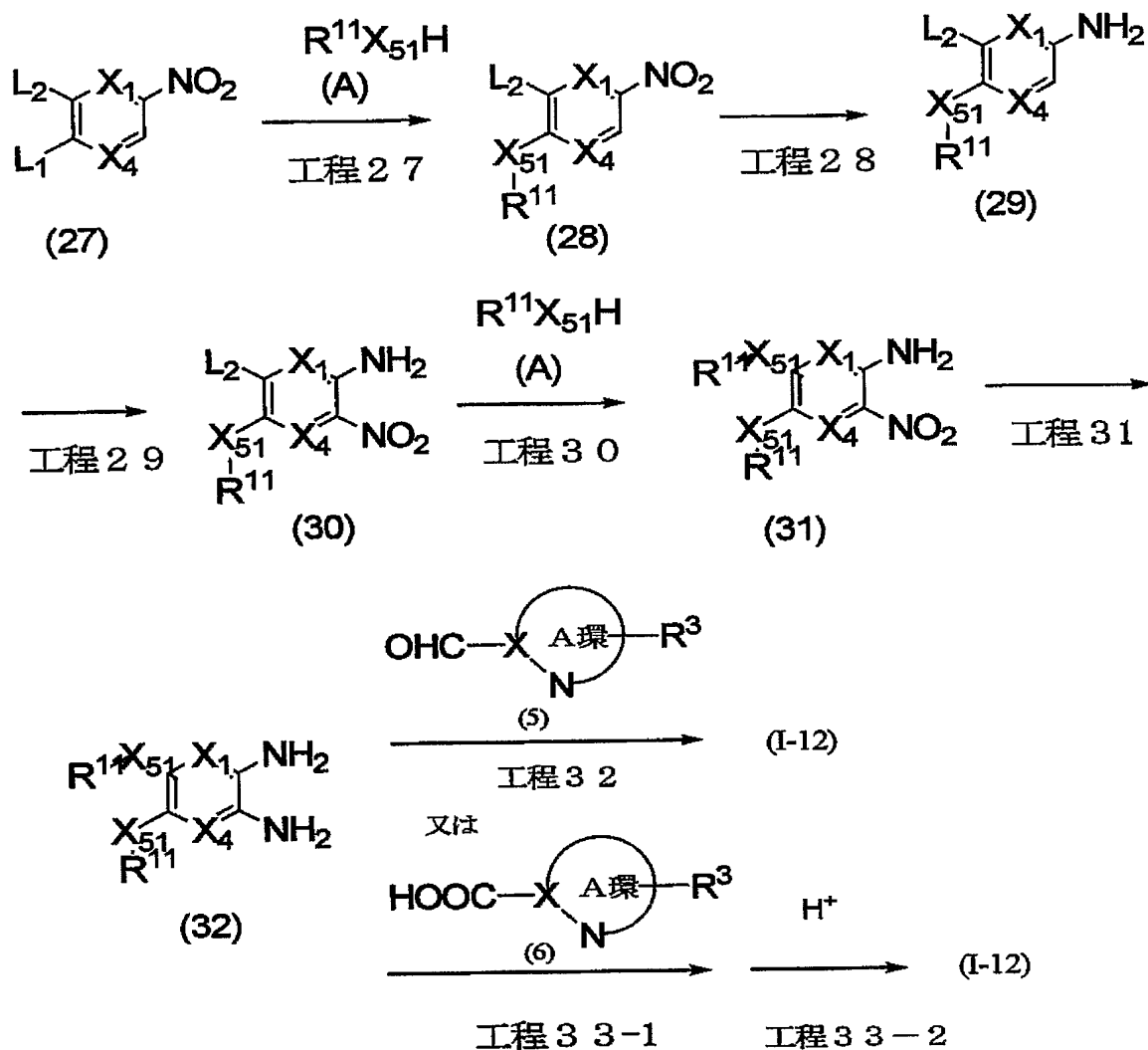


【0264】

[式中、各記号は前記と同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

【0265】

【化 4 1】



【0266】

[式中、 L^1 、 L^2 は、ハロゲンなどの脱離基を示し、他の記号は、前記と同じ]

(工程 2 7) 本工程は、塩基の存在下、化合物 (2 7) と前記化合物 (A) とを反応させて、化合物 (2 8) を製造する方法である。

【0267】

L^1 、 L^2 としては、より具体的には、例えば、フッ素基、塩素基、臭素基などのハロゲン基が挙げられる。

【0268】

用いられる化合物 (A) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (2 7) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

【0269】

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

【0270】

用いられる塩基としては、本工程において、化合物 (2 7) と化合物 (A) との反応において、化合物 (2 8) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0271】

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

【0272】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至5時間である。

このようにして得られる化合物(28)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程28)本工程は、前記工程で得られた化合物(28)のニトロ基を還元して、化合物(29)を製造する方法である。

【0273】

本工程において用いられる還元反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる還元反応としては、具体的には、例えば、水素、蟻酸、蟻酸アンモニウム、ヒドラジン水和物とパラジウム、白金、ニッケル触媒を用いる接触還元法、塩酸、塩化アンモニウムと鉄を用いる還元法、メタノールと塩化スズを用いる還元法等が挙げられる。

本工程において、ニトロ基の還元には10%パラジウム-炭素触媒を用いる場合には、10%パラジウム-炭素触媒の量は、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.1乃至1当量である。

【0274】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

【0275】

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

【0276】

このようにして得られる化合物(29)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程29)本工程は、前記工程で得られた化合物(29)にニトロ基を導入して、化合物(30)を製造する方法である。

本工程におけるニトロ化は、必要に応じて、アニリンに保護基をつけた後、文献記載の方法(例えばシンセティック コミュニケーション、2001年 第31巻7号、1123-1128頁、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

ニトロ化に硝酸カリウムを用いる場合には、硝酸カリウムの量は、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至1当量である。

【0277】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられる。

【0278】

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0.5 時間乃至 12 時間である。

【0279】

このようにして得られる化合物 (30) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 30) 本工程は、前記工程で得られた化合物 (30) と前記化合物 (A) とを反応させることにより化合物 (31) を製造する方法である。

本工程は、必要に応じて、アニリンに保護基をつけた後、前記工程 27 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (31) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 31) 本工程は、前記工程 30 で得られた化合物 (31) のニトロ基を還元して、化合物 (32) を製造する方法である。

【0280】

本工程における反応は、前記工程 8 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0281】

このようにして得られる化合物 (32) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 32) 本工程は、前記工程 31 で得られた化合物 (32) と化合物 (5) とを反応させることにより本発明に係る化合物 (I-12) を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-12) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程 33-1) 本工程は、前記工程 31 で得られた化合物 (32) と化合物 (6) とを反応させることにより縮合体を製造する方法である。

【0282】

本工程における反応は、前記工程 5-1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる縮合体は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(33-2) 本工程は、前記工程 33-1 で得られた縮合体を環化反応に付すことにより、本発明に係る化合物 (I-12) を製造する方法である。

本工程における環化反応は、前記工程 5-2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

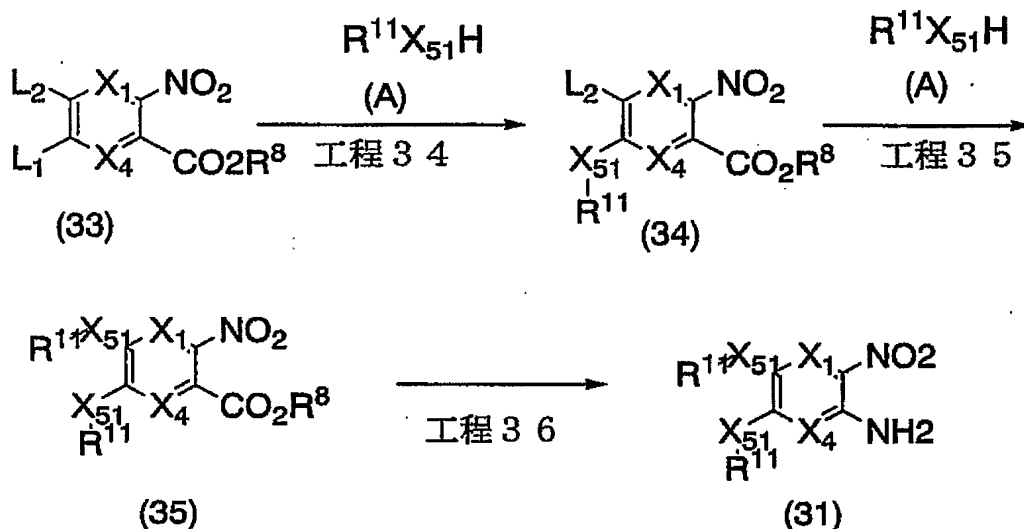
このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-12) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0283】

また、以下の方法によって製造する化合物 (31) を用いることによっても、本発明に係る化合物 (I-12) を製造することができる。

【0284】

【化 4 2】



[式中、各記号は前記と同じ]

(工程 3 4) 本工程は、化合物 (3 3) と前記化合物 (A) とを反応させることにより化合物 (3 4) を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程 2 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0 2 8 5】

このようにして得られる化合物 (3 4) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0 2 8 6】

(工程 3 5) 本工程は、化合物 (3 4) と前記化合物 (A) とを反応させることにより、化合物 (3 5) を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程 3 0 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0 2 8 7】

このようにして得られる化合物 (3 5) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0 2 8 8】

(工程 3 5-1) 本工程は、前記工程 3 5 で得られた化合物 (3 5) の有する -C(O)OR⁸ をアミノ基に変換して、化合物 (3 1) を製造する方法であり、例えば、いわゆるクルチウス (Curtius) 転移反応が挙げられる。本工程における反応は、後述の工程 4 8 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0 2 8 9】

このようにして得られる化合物 (3 1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0 2 9 0】

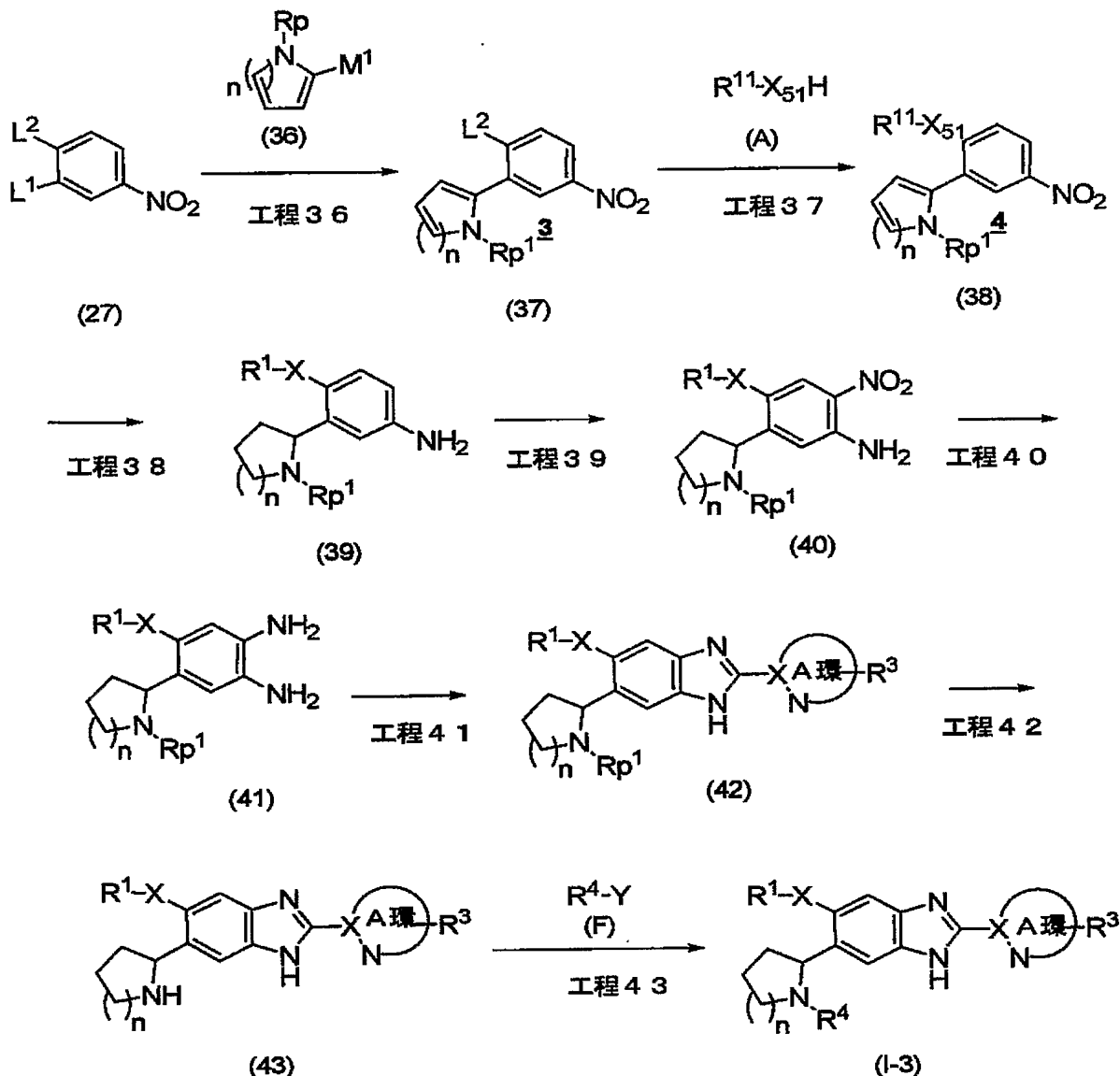
得られた化合物 (3 1) を用いて、前記工程 3 1、3 2、3 3-1 又は 3 3-2 の方法を用いて、本発明に係る化合物 (I-2) を製造することができる。

【0 2 9 1】

本発明に係る化合物 (I-3) は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

【0 2 9 2】

【化 4 3】



【0293】

[式中、 n は、1又は2を示し、 Y は脱離基を示し、他の記号は前記と同じ]

(工程 3 6) 本工程は、塩基及び金属触媒の存在下、前記記載の化合物 (2 7) と化合物 (3 6) とを反応させて、化合物 (3 7) を製造する方法である。

L^1 、 L^2 としては、より具体的には、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられる。

M^1 は、化合物 (2 7) と化合物 (3 6) との反応において、化合物 (3 7) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、具体的には、例えば、トリアルキルスズ、ボロン酸、ボロン酸エステル等が挙げられる。化合物 (3 6) としては、より具体的には、例えば、トリメチルー (ピリジン-2-イル) 錫又は 1- (tert-ブトキシカルボニル) ピロール-2-ボロン酸等が挙げられる。

化合物 (3 6) として、トリメチルー (ピリジン-2-イル) 錫を用いる場合には、例えば、いわゆる Stillé 反応を用いて行う方法が挙げられる。

また、化合物 (3 6) として、1- (tert-ブトキシカルボニル) ピロール-2-ボロン酸を用いる場合には、例えば、いわゆる鈴木反応を用いて行う方法が挙げられる。

用いられる化合物 (3 6) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (2 7) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 50 当量、好ましくは

、0.2乃至10当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

用いられる塩基としては、本工程において、化合物(27)と化合物(36)との反応において、化合物(37)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム α -ブトキシド、トリエチルアミン等が挙げられる。

用いられる金属触媒の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.05乃至5当量である。

用いられる金属触媒としては、本工程において、化合物(27)と化合物(36)との反応において、化合物(37)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム等が挙げられる。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばエチレングリコールジメチルエーテル、水、トルエン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、ベンゼン、アセトン等が挙げられる。

【0294】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

【0295】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

【0296】

このようにして得られる化合物(37)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0297】

(工程37)本工程は、化合物(37)と前記化合物(A)とを反応させて、化合物(38)を製造する方法である。

【0298】

本工程における反応は、前記工程27と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0299】

このようにして得られる化合物(38)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0300】

(工程38)本工程は、化合物(38)のヘテロ芳香環及びニトロ基を水素雰囲気下、金属触媒にて還元し、必要に応じて保護基を導入して、化合物(39)を製造する方法である。

用いられる還元剤の量は、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.1乃至1当量である。

用いられる還元剤としては、本工程において、化合物(38)から、化合物(39)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、10%白金-炭素、白金-ブブラックなどが挙げられる。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至 150 度である。

【0301】

本工程における反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0.5 時間乃至 12 時間である。

本工程における反応圧力は、通常常圧乃至 100 気圧、好ましくは常圧乃至 20 気圧である。

【0302】

このようにして得られる化合物 (39) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0303】

(工程 39) 本工程は、化合物 (39) にニトロ基を導入して、化合物 (40) を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程 29 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。必要に応じて、 R^1 を変換することができる。

【0304】

このようにして得られる化合物 (40) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0305】

(工程 40) 本工程は、化合物 (40) の有するニトロ基を還元して、化合物 (41) を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (41) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0306】

(工程 41) 本工程は、化合物 (41) と前記化合物 (5) とを反応させて化合物 (42) を製造するか、或いは、化合物 (41) と前記化合物 (6) とを反応させ、次いで環化反応に付すことにより化合物 (42) を製造する方法である。

【0307】

化合物 (41) と前記化合物 (5) との反応は、前記工程 32 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0308】

また、化合物 (41) と前記化合物 (6) とを反応させ、次いで、環化させる反応は、前記工程 33-1 及び 33-2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0309】

このようにして得られる化合物 (42) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0310】

(工程 42) 本工程は、得られた化合物 (42) の有するアミノ基の保護基 R^1 を除去して、化合物 (43) を製造する方法である。

【0311】

アミノ基の保護基 R^1 の除去方法は、前記文献記載の方法 (例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを

組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(43)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0312】

(工程43)本工程は、化合物(43)と化合物(F)とを反応させることにより本発明に係る化合物(I-3)を製造する方法である。本工程におけるアミノ基の保護基 R^4 の導入は前記記載の文献(例えばプロテクティブグループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

R^4 としては、より具体的にはアルキル基、アルキルアミド基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、アルキルカーバメート基等が挙げられる。

化合物(F)としては、具体的には、例えば、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、クロロ酢酸、アクリル酸エチル、塩化メタンスルホニル、臭化ベンジル等が挙げられる。

用いられる化合物(F)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(43)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、アセトン、エタノール、2-プロパノール等が挙げられる。

【0313】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

【0314】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0315】

なお、化合物(42)において、アミノ基の保護基 R^p が所望の R^4 に該当する場合には、以後の工程42及び43を行うことなく、化合物(42)が本発明に係る化合物である。

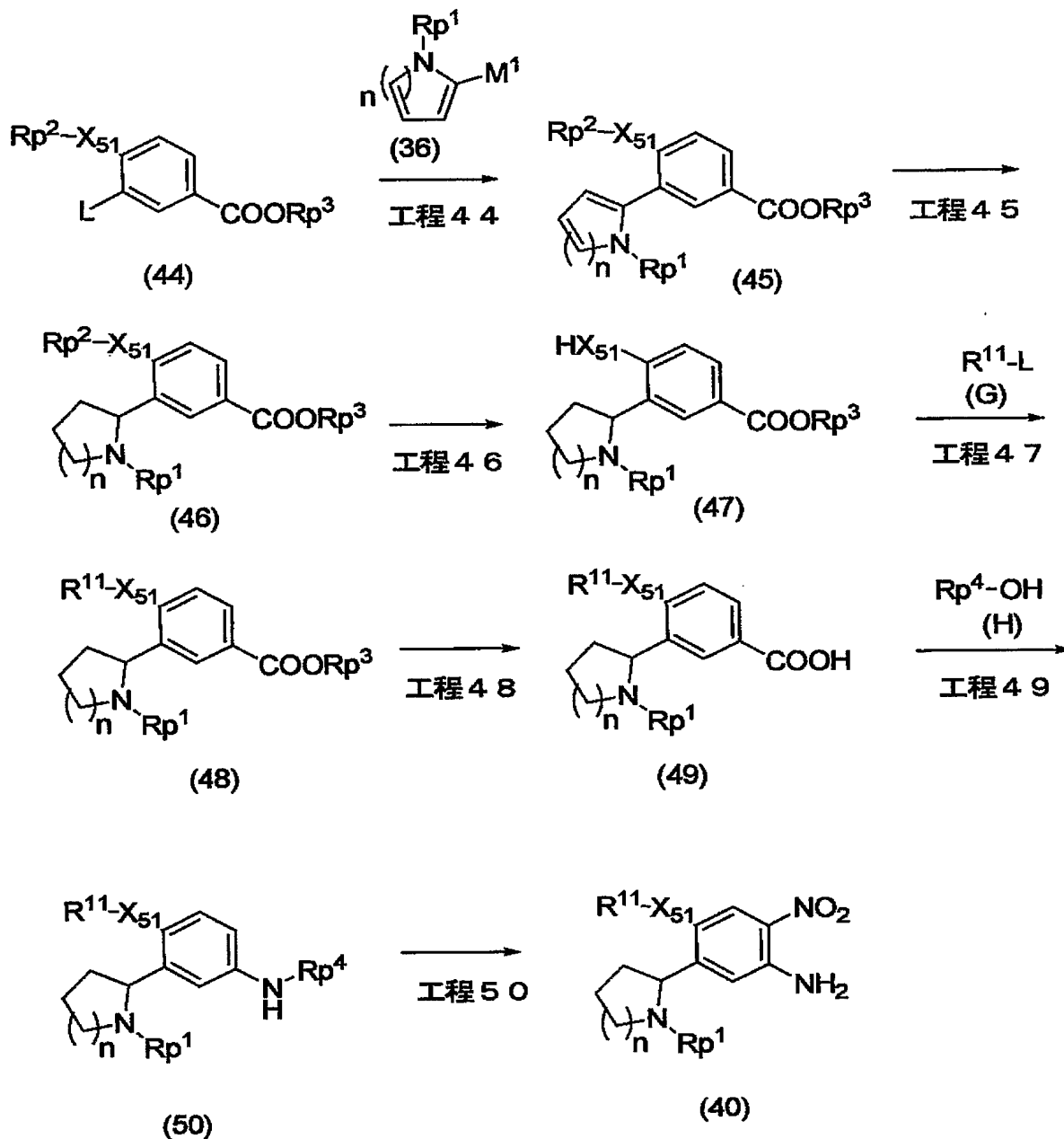
【0316】

また、化合物(43)が所望の化合物である場合には、工程43を行うことなく、化合物(43)が本発明に係る化合物となる。

本発明に係る化合物(I-3)は以下の方法によっても製造することができる。

【0317】

【化 4 4】



【0318】

[式中、 Rp^2 、 Rp^3 及び Rp^4 は、それぞれ保護基を示し、 L は脱離基を示し、他の記号は前記と同じ]

(工程 4 4) 本工程は、化合物 (4 4) と前記化合物 (3 6) とを反応させることにより、化合物 (4 5) を製造する方法である。 Rp^2 は、 X_{51} の保護基を示し、具体的には、例えば、メトキシメチル基、メチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、2-(トリメチルシリル)エチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルカルボニル基等が挙げられる。また、 Rp^3 は、カルボキシル基の保護基を示し、具体的には、例えば、メトキシメチル基、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル)エチル基、tert-ブチルジメチルシリル基等が挙げられる。 Rp^4 は、不活性なアルキル基を示し、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル)エチル基等が挙げられる。本工程における反応は、前記工程 3 6 と同様の方法、これに準じた方

法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。このようにして得られる化合物(45)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0319】

(工程45)本工程は、前記工程で得られた化合物(45)のヘテロ芳香環を水素雰囲気下、金属触媒にて還元し、化合物(46)を製造する方法である。

用いられる還元剤の量は、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.05乃至1当量である。

用いられる還元剤としては、本工程において、化合物(45)から、化合物(46)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、10%白金-炭素、白金ブラックなどが挙げられる。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

【0320】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

本工程における反応圧力は、通常常圧乃至100気圧、好ましくは常圧乃至20気圧である。

【0321】

このようにして得られる化合物(46)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0322】

(工程46)本工程は、化合物(46)の有する保護基 Rp^2 を除去して、化合物(47)を製造する方法である。本工程における保護基の除去は、文献記載の方法(例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、 Rp^2 がメトキシメチル基の場合には、該保護基の除去は、例えば、トリフルオロ酢酸等を用いることにより行うことができる。

Rp^1 の除去にトリフルオロ酢酸を用いる場合には、触媒の量は、通常0.01乃至1000当量、好ましくは0.1乃至10当量である。

【0323】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばクロロホルム等が挙げられる。

【0324】

反応温度は、通常室温乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至100度である。反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

【0325】

このようにして得られる化合物(47)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。必要に応じて、 Rp^1 を変換することができる。

【0326】

(工程47)本工程は、化合物(47)と化合物(G)とを反応させることにより、化

化合物 (48) を製造する方法である。ここで、L は脱離基を示し、前記 L₁ や L₂ と同様の基が挙げられる。化合物 (G) としては、具体的には、例えば、4-フルオロベンゾニトリル、4-フルオロベンズアルデヒド等が挙げられる。本工程における反応は、前記工程 27 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。このようにして得られる化合物 (48) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0327】

(工程 48) 本工程は、化合物 (48) の有するカルボキシル基の保護基 R^{p3} を除去して、化合物 (49) を製造する方法である。化合物 (48) の有するカルボキシル基の保護基としては、前記工程 44 乃至 47 においてカルボキシル基の保護基として作用し、かつ、工程 48 において容易に除去することができるものであれば、いかなるものであってもよいが、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等の直鎖又は分岐を有する低級アルキル基、2-ヨウ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基等のハロゲン化低級アルキル基、アリル基、2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基等の低級アルケニル基、ベンジル基、パラメトキシベンジル基等のアラルキル基等を挙げることができる。

【0328】

このようなカルボキシル基の保護基 R^{p3} の導入及び除去方法については、文献記載の方法 (例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0329】

このようにして得られる化合物 (49) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

【0330】

(工程 49) 本工程は、化合物 (49) と化合物 (H) とを反応させることにより、化合物 (50) を製造する方法であり、例えば、いわゆるクルチウス (Curtius) 転移反応であり、塩基存在下、リン酸アジド化合物及びアルコール化合物 (17-1) を用いて、文献記載の方法 (例えばテトラヘドロン (Tetrahedron)、第 31 巻、1974 年、p 2151-2157、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられるアルコール化合物 (H) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (49) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

用いられるリン酸アジド化合物としては、本工程において、化合物 (49) と化合物 (H) との反応において、化合物 (50) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、ジエチルリン酸アジド、ジフェニルリン酸アジド等が挙げられる。

用いられる塩基としては、本工程において、化合物 (49) と化合物 (H) との反応において、化合物 (50) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン等が挙げられる。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、ベンゼン等が挙げられる。

【0331】

本工程における反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至 150 度である。

【0332】

本工程における反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0.5 時間乃至 12 時間である。

このようにして得られる化合物 (50) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 50) 本工程は、化合物 (50) にニトロ基を導入して、前記記載の化合物 (40) を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程 29 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる行うことができる。

【0333】

このようにして得られる化合物 (40) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、前記工程 40 乃至 43 の方法によって、本発明に係る化合物 (I-3) を製造することができる。

本発明によって提供される新規 2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物 (I) 及び (I) に包含される上記式 (I-1)、(I-11)、(I-12)、(I-2)、(I-3) 及び (I-4) を用いて、常法に従って製造することができる。

具体的には、上記 (I)、(I-1)、(I-11)、(I-12)、(I-2)、(I-3) 又は (I-4) の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由る来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

【0334】

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

2 型糖尿病或いはそれに関連する疾患若しくは症状の予防又は治療のための薬剤を製造するにあたり、本発明に係る式 (I) の化合物は、式 (I) の化合物と担体物質とを組み合わせる用いることができる。

【0335】

本発明に係る式 (I) の化合物の予防又は治療のための投与量は、もちろん、治療する症状の性質、選択する特定の化合物及び投与経路により変動する。

【0336】

また、年齢、体重及び各患者の感受性によっても変動する。一般的に、1 日の投与量は、単回又は複数回の量として、体重 1 kg あたり、約 0.001 mg から約 100 mg であり、好ましくは、体重 1 kg あたり、約 0.01 mg から約 50 mg であり、より好ましくは約 0.1 mg から 10 mg である。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。

【0337】

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

【0338】

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg(好ましくは0.01mgから約10mg)であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10mgである。

【0339】

上述したように、医薬組成物は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分(薬学的に許容される賦形剤)も含む。医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病の治療、予防或いはその発症を遅らせるのに有効な量の式(I)の化合物が含まれる組成物が好ましい。

【0340】

本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

【0341】

経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成物が好ましい。

【0342】

投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

【0343】

上記の通常の投与形態に加えて、式(I)に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、3,630,200及び4,008,719に記載の放出制御手段及び/又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

【0344】

経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュー剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と1又は2以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

【0345】

一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、1又は2以上の副成分と共に

に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。

成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約 1 mg 乃至 1 g 含み、各カプセル剤又はカプセル剤は、活性成分を約 1 mg 乃至 500 mg 含む。

式 (I) の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

【0346】

【表 1】

注射用懸濁液 (I. M.)

	mg/ml
式 (I) の化合物	10
メチルセルロース	5.0
Tween 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0ml とする。

【0347】

【表 2】

錠剤

	mg/tablet
式 (I) の化合物	25
メチルセルロース	415
Tween 80	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5

合計 500mg

【0348】

【表 3】

カプセル剤

	mg/capsule
式 (I) の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

合計 600mg

【0349】

【表 4】

エアロゾール

	1 容器あたり
式 (I) の化合物	24mg
レシチン、NF Liq. Conc.	1.2mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15g

【0350】

式 (I) の化合物は、2 型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2 型糖尿病の発症

の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式 (I) の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

【0351】

式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の薬剤と同時に使用する場合には、式 (I) の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式 (I) の化合物に加えて、1 又は 2 以上の他の活性成分も含む。式 (I) の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例としては、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

- (a) ビスーグアニド (例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)
- (b) PPAR アゴニスト (例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)
- (c) インスリン
- (d) ソマトスタチン
- (e) α -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、及び
- (f) インスリン分泌促進剤 (例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド)

2 番目の活性成分に対する式 (I) の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式 (I) の化合物を PPAR アゴニストと組み合わせて用いる場合には、式 (I) の化合物の PPAR アゴニストに対する重量比は、一般的に、約 1000:1 乃至 1:1000 であり、好ましくは、約 200:1 乃至 1:200 である。式 (I) の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

【0352】

次に本発明に係る化合物 (I) で表される化合物が示すグルコキナーゼ活性化能及びその試験方法について示す。

【0353】

前記式 (I) で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法 (例えば、ディアベテス (Diabetes)、第 45 巻、第 1671 頁 - 1677 頁、1996 年等) 又はそれに準じた方法によって行うことができる。

【0354】

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、リポーターエンザイムであるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じる Thio-NADH の量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

【0355】

このアッセイで使用する recombinant human liver GK は FLAG fusion protein として E. coli に発現させ、ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma) で精製した。

【0356】

アッセイは平底 96-Well plate を用いて 30°C で行った。Assay buffer (25 mM Hepes Buffer: pH=7.2、2 mM MgCl₂、1 mM ATP、0.5 mM TNAD、1 mM dithiothreitol) を 69 μ l 分注し、化合物の DMSO 溶液またはコントロールとして DMSO を 1 μ l 加えた。次に、氷中で冷やしておいた Enzyme mixture (FLAG-GK、20 U/ml G6PDH) 20 μ l を分注した後、基質である 25 mM グルコースを 10 μ l 加え、反応を開始させる (最終グルコース濃度 = 2.5 mM)。

【0357】

反応開始後、405 nmの吸光度の増加を30秒ごとに10分間測定し、最初の5分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1% DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.05から0.1の間になるように加えた。

【0358】

DMSOコントロールでのOD値を100%とし、評価化合物の各濃度におけるOD値を測定した。各濃度のOD値より、E_{max} (%) 及びEC₅₀ (μM) を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

【0359】

本方法により本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を下記表1に示す。

【0360】

【表5】

(本発明化合物のGK活性化能)

化合物番号	E _{max} (%)	EC ₅₀ (μM)
実施例 77	832	1.4
実施例 28	768	2.3
実施例 147	664	1.9

【0361】

本発明に係る化合物は上記表1に示したように、E_{max} 及びEC₅₀ を指標として、優れたGK活性化能を有している。

【実施例】

【0362】

以下において、実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

製剤例1

製造例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、350 μm以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

製剤例2

製造例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410乃至177 μmの大きさの顆粒剤とする。

製剤例3

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対してステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し直径10 mmの錠剤を作製する。

製剤例4

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8 mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

【0363】

以下において、製剤例、製造例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0364】

実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとしてSilicagel 60F₂₄₅ (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTM C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、LC-SORBTM SP-B-ODS (Chemco) 又はYMC-GELTM ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。

【0365】

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i-Bu: イソブチル基
n-Bu: n-ブチル基
t-Bu: t-ブチル基
Me: メチル基
Et: エチル基
Ph: フェニル基
i-Pr: イソプロピル基
n-Pr: n-プロピル基
CDCl₃: 重クロロホルム
CD₃OD: 重メタノール
DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s: シングレット
d: ダブルレット
dd: ダブルダブルレット
t: トリプレット
m: マルチプレット
br: ブロード
q: カルテット
J: カップリング定数
Hz: ヘルツ

実施例 1

2-ピリジン-2-イル-5, 6-ビス (ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイ
ミダゾール

(工程 1)

3-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピリジンの合成

3, 4-ジフルオロニトロベンゼン 3.18 g のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 2.09 g、及び炭酸カリウム 5.52 g を加え、反応液を 90 度にて 1 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) にて精製し、表題化合物 4.72 g を得た。

(工程 2)

5-フルオロ-2-ニトロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニルアミンの合成

3-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピリジン 4.72 g のメタノール 30 ml 溶液に、20% 水酸化パラジウム-炭素触媒 1.0 g を加え、反応液を水素雰囲気下、5 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のトリフルオロ酢酸 40 ml 溶液に、硝酸カリウム 1.88 g を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) にて精製し、表題化合物 2.69 g を得た。

(工程 3)

4, 5-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

3-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピリジン 680 mg のジメチルホルムアミド 8 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 285 mg、及び炭酸カリウム 829 mg を加え、反応液を 90 度にて 2 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～酢酸エチル）にて精製し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のエタノール10ml溶液に、展開ラネーニッケル触媒500mgを加え、反応液を水素雰囲気下、2時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することで、表題化合物641mgを得た。

（工程4）

2-ピリジン-2-イル-5, 6-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾールの製造

4, 5-ビス-（ピリジン-3-イルオキシ）-ベンゼン-1, 2-ジアミン30mgのニトロベンゼン0.3ml溶液に、ピリジン-2-カルボキサアルデヒド0.01mlを120度にて加え、反応液を同温度にて2時間攪拌した。反応混合物を、逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC（YMC社製）移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール＝20／1）にて精製し、表題化合物4.3mgを黄色油状物質として得た。

¹HNMR（CDCl₃） δ ：7.10-7.40（4H, m）, 7.28（1H, s）, 7.38（1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.6Hz）, 7.62（1H, s）, 7.87（1H, td, J=7.6Hz, 1.2Hz）, 8.12-8.40（4H, m）, 8.38（1H, d, J=7.6Hz）, 8.63（1H, d, J=4.8Hz）, 10.8（1H, brs）

ESI-MS（m/e）：382 [M+H]

実施例2

5-（2-ヒドロキシメチル-フェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール

実施例1（工程2）で得られた5-フルオロ-2-ニトロ-4-（ピリジン-3-イルオキシ）-フェニルアミン、及び2-ヒドロキシメチル-フェノールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹HNMR（CDCl₃） δ ：4.45（2H, s）, 6.76（1H, d, J=8.0Hz）, 7.04（1H, t, J=6.8Hz）, 7.08-7.30（5H, m）, 7.30-7.43（2H, m）, 7.86（1H, td, J=8.0Hz, 2.4Hz）, 8.18-8.32（1H, m）, 8.22（1H, s）, 7.36（1H, d, J=7.6Hz）, 8.62（1H, d, J=8.4Hz）, 10.54（1H, brs）

ESI-MS（m/e）：411 [M+H]

実施例3

5-（2-（1-ヒドロキシーエチル）-フェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール

2-（1-ヒドロキシーエチル）-フェノールを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹HNMR（CDCl₃） δ ：1.25-1.34（6H, m）, 4.80-4.96（1H, m）, 7.76（1H, dd, J=4.4Hz, 8.0Hz）, 7.02-7.34（6H, m）, 7.38（1H, t, J=6.4Hz）, 7.42-7.60（1H, m）, 7.87（1H, td, J=7.6Hz, 1.6Hz）, 8.20-8.34（2H, m）, 8.39（1H, d, J=7.6Hz）, 8.60-8.64（1H, m）, 10.72（1H, brs）

ESI-MS（m/e）：425 [M+H]

実施例4

5-（2-アセチル-フェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール

2-アセチルフェノールを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22-2.50 (3H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.00-7.45 (4H, m), 7.45-7.95 (5H, m), 8.20-8.35 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.60-8.70 (1H, m), 10.49 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 423 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例5

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンズニトリルを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.80 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.06 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.25-7.35 (2H, m), 7.35-7.7471H (m), 7.56 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58-7.70 (1H, m), 7.87 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.12-8.25 (1H, m), 8.31 (1H, brs), 8.38 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.58-8.68 (1H, m), 10.80-11.08 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 406 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例6

5-(3-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシベンズニトリルを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.02-7.08 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=4.4\text{ Hz}$, 7.5 Hz), 7.28-7.36 (3H, m), 7.39 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.42-7.52 (1H, m), 7.88 (1H, dt, $J=1.6\text{ Hz}$, 7.9 Hz), 8.22 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例7

5-(4-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシベンズニトリルを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.84 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.04-7.12 (1H, m), 7.12-7.26 (1H, m), 7.26-7.43 (1H, m), 7.30-7.43 (1H, m), 7.51 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.44-7.76 (1H, m), 7.78-7.90 (1H, m), 8.12-8.21 (1H, m), 8.21-8.30 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 8.43-8.65 (1H, m), 10.88 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 406 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例8

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミドを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00 (3H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.

1.8-7.23 (2H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J=7.7, 7.7 Hz), 8.19-8.38 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.63 (1H, d, J=4.8 Hz)

ESI-MS (m/e): 452 [M+H]

実施例 9

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-メチルスルホニルフェノールを用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.40 (3H, s), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.32 (1/2H, s), 7.38 (1/2H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.65 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 7.83 (2H, dd, J=8.8, 3.1 Hz), 7.90 (1H, ddd, J=7.8, 7.8, 1.7 Hz), 8.23 (1H, brs), 8.32 (1H, brs), 8.39 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.65 (1H, d, J=4.7 Hz), 10.84 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 459 [M+H]

実施例 10

5-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステルを用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.88 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.12 (1H, ddd, J=8.6, 2.9, 1.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.6, 4.8 Hz), 7.28 (1H, brs), 7.32 (1H, brs), 7.87 (1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.27 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.37 (1H, dd, J=7.7, 1.1 Hz), 8.61 (1H, dd, J=5.1, 1.8 Hz), 10.80 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 439 [M+H]

実施例 11

5-(2-ホルミルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.92-7.58 (6H, m), 7.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.87 (1H, td, J=7.6 Hz, 1.2 Hz), 8.12-8.34 (3H, m), 8.39 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.55-8.67 (1H, m), 10.06 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 409 [M+H]

実施例 12

5-(2-カルボキシルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ安息香酸を用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31 (1H, ddd, J=8.6, 2.9, 1.5 Hz), 7.34 (1H, ddd, J=8.6, 4.8, 0.7 Hz), 7.48 (1H, dd, J=7.7, 4.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.96

(1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.5$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=2.9, 0.7$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J=4.8, 1.5$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=4.8$ Hz)

ESI-MS (m/e): 425 [M+H]

実施例13

5-(2-メチル-ピリジン-5-イルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

6-メチル-ピリジン-3-チオールを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

1 HNMR ($CDCl_3$) δ : 2.53 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.05, 7.36 (tautomer, 1H, s), 7.12-7.24 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.44, 7.76 (tautomer, 1H, s), 7.50-7.56 (1H, m), 7.83 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 8.26-8.36 (3H, m), 8.45 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 11.28-11.40, 11.40-11.50 (tautomer, 1H, brs)

ESI-MS (m/e): 412 [M+H]

実施例14

5-ベンゼンスルホニルアミノ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・ニトリフルオロ酢酸塩

ベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

1 HNMR (CD_3OD) δ : 7.29 (1H, s), 7.40 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz), 7.52 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.07 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.81 (1H, d, $J=4.4$ Hz)

ESI-MS (m/e): 444 [M+H]

実施例15

5-(2-エトキシカルボニル-フェノキシ)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-メチルスルホニル-フェノール、及び2-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを順次用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

1 HNMR ($CDCl_3$) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.03 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=7.4, 6.3$ Hz), 7.00 (2H, dd, $J=9.0, 2.2$ Hz), 7.10-7.17 (1H, m), 7.14 (1/2H, brs), 7.32 (1/2H, brs), 7.37-7.43 (2H, m), 7.49 (1/2H, brs), 7.67 (1/2H, brs), 7.81 (2H, dd, $J=9.0, 2.2$ Hz), 7.82-7.90 (2H, m), 8.36-8.40 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m), 10.85 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 530 [M+H]

実施例16

5-(2-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例15で得られた4-フルオロ-5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ニトロ-フェニルアミン、及び2-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミドを順次用いて、実施例15と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ

り、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58-3.06 (9H, m), 6.83 (1/3H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.86 (2/3H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.02-7.11 (3H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.12-7.18 (1/2H, m), 7.23-7.33 (1H, m), 7.23-7.33 (1/2H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.58 (1/3H, s), 7.64 (2/3H, s), 7.83-7.90 (3H, m), 8.34-8.38 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m), 10.58 (2/3H, brs), 10.61 (1/3H, brs)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

実施例17

5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-メトキシフェノールを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 (3H, s), 3.69 (3H, s), 6.87-6.95 (3H, m), 7.00 (1/2H, s), 7.08 (2H, dd, $J=8.9, 2.8\text{ Hz}$), 7.08-7.38 (1H, m), 7.31 (1/2H, s), 7.35 (1/2H, s), 7.35-7.38 (1H, m), 7.64 (1/2H, s), 7.83 (2H, dd, $J=8.9, 2.8\text{ Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=7.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.33-8.38 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m), 10.62 (1/2H, brs), 10.73 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e): 488 [M+H]

実施例18

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンズニトリルを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

^1NMR (CDCl_3) δ : 6.78 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.86 (2H, t, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.4\text{ Hz}, 12.8\text{ Hz}$), 7.37-7.55 (4H, m), 7.62-7.92 (4H, m), 8.40 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 483 [M+H]

実施例19

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

2-ヒドロキシベンズイミダゾールを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.01 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 7.01-7.12 (3H, m), 7.68 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 7.79 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.89 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 498 [M+H]

実施例20

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-フェノキシ-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミド、及びフェノールを順次用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (3H, brs), 3.07 (3H, brs), 6.85–6.88 (4H, m), 6.97–7.14 (1H, m), 7.21–7.27 (3H, m), 7.31–7.37 (3H, m), 7.55 (1/2H, brs), 7.61 (1/2H, brs), 7.84 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.5\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.61 (1H, brs), 10.48 (1/2H, brs), 10.51 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e): 451 [M+H]

実施例 21

5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 20 で得られた 4-フルオロ-5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ニトロ-フェニルアミン、及び 4-メチルメルカプト-フェノールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 2.99 (3H, brs), 3.07 (3H, brs), 6.81 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.10–7.28 (1H, m), 7.32–7.35 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.54 (1/2H, brs), 7.60 (1/2H, brs), 7.84 (1H, dd, $J=7.7, 7.7\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.59–8.61 (1H, m), 10.55 (1/2H, brs), 10.60 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e): 497 [M+H]

実施例 22

5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(2-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-メチルスルホニル-フェノールを用いて、実施例 21 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (3/2H, s), 2.99 (3H, brs), 3.03 (3/2H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.88–6.93 (3H, m), 7.15–7.22 (1H, m), 7.24 (1/2H, s), 7.34–7.42 (3H, m), 7.39 (1/2H, s), 7.45–7.52 (1H, m), 7.64 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 7.86–7.90 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 10.72 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

実施例 23

5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-メチルスルホニル-フェノールを用いて、実施例 21 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00 (3H, brs), 3.03 (3H, s), 3.08 (3H, brs), 6.81 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.26 (1/2H, brs), 7.32 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.39 (1H, ddd, $J=7.7, 4.9\text{ Hz}$), 7.64 (1/2H, brs), 7.66 (1/2H, brs), 7.79 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 10.77 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

実施例 24

5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(4-メトキシ-フェノキシ)-

2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-メトキシフェノールを用いて、実施例 21 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00-3.07 (6H, m), 3.76 (3/2H, s), 3.77 (3/2H, s), 6.74-6.86 (4H, m), 6.91 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.05 (1/2H, brs), 7.19 (1/2H, brs), 7.32-7.36 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.43 (1/2H, brs), 7.58 (1/2H, brs), 7.83 (1H, dd, $J=7.7, 7.7\text{ Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J=7.7, 3.7\text{ Hz}$), 8.58-8.61 (1H, m), 10.58 (1/2H, brs), 10.79 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e): 481 [$M+H$]

実施例 25

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・二トリフルオロ酢酸塩

2-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例 21 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.93-7.13 (4H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 7.41 (1H x 1/2, s), 7.56 (1H x 1/2, s), 7.64 (1H x 1/2, s), 7.67-7.75 (1H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 7.81 (1H x 1/2, s), 8.02-8.06 (1H, m), 8.12-8.20 (1H, m), 8.27-8.33 (1H, m), 8.82-8.87 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 452 [$M+H$]

実施例 26

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-エトキシカルボニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを用いて、実施例 21 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.01 (3H, brs), 3.07 (3H, brs), 4.17 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.80-6.91 (3H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.12 (1/2H, brs), 7.18 (1/2H, brs), 7.26-7.41 (4H, m), 7.49 (1/2H, brs), 7.61 (1/2H, brs), 7.84-7.87 (2H, m), 8.34-8.38 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m), 10.85 (1/2H, brs), 10.95 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e): 523 [$M+H$]

実施例 27

5-(2-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミドを用いて、実施例 21 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64-3.08 (12H, m), 6.81 (1/2H, s), 6.85 (1/2H, s), 6.94 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.08 (1/2H, s), 7.12 (1/2H, s), 7.21 (1/2H, s), 7.24 (1/2H, s), 7.25-7.29 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.35-7.53 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 7.83-7.88 (1H, m), 8.33-8.38 (1H, m), 8.63 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 10.52 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 522 [M+H]

実施例 28

5-(2-アセチルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-アセチルフェノールを用いて、実施例 21 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (3/2H, s), 2.40 (3/2H, s), 3.00 (3H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.76-6.84 (3H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.63 (1/2H, s), 7.68 (1/2H, s), 7.78 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.86-7.90 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.65 (1H, s), 10.73 (1H x 1/2, brs), 10.88 (1H x 1/2, brs)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

実施例 29

5-(4-アセチルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-アセチルフェノールを用いて、実施例 21 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 2.98 (3H, brs), 3.09 (3H, brs), 6.70-6.90 (4H, m), 7.23 (1/2H, s), 7.34 (1/2H, s), 7.26 (1/2H, s), 7.33-7.35 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.65 (1/2H, s), 7.68 (1/2H, s), 7.86-7.91 (3H, m), 8.40 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 10.85 (1/2H, brs), 10.95 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

実施例 30

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-シアノフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシーベンズニトリル、及び 4-ヒドロキシーベンズニトリルを順次用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.80 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$, 7.4 Hz), 7.34-7.47 (3H, m), 7.47-7.58 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.88 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 10.58 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

実施例 31

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(3-シアノフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 30 で得られた 4-フルオロ-5-(2-シアノフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 3-ヒドロキシーベンズニトリルを用いて、実施例 30 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.93-6.84 (1H, m), 6.96-7.12 (3H, m), 7.27-7.38 (3H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.

5.4 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, 7.6 Hz), 7.68 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 7.89 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.65 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

実施例 32

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.29 (1H, q, $J=7.6$ Hz), 6.50 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.01-7.16 (3H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 7.88-7.94 (2H, m), 8.39-8.45 (1H, m), 8.65-8.71 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 406 [M+H]

実施例 33

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

4-ヒドロキシエチルフェノールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.78 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.72 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 6.83 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.19-7.21 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.56 (1H, t, $J=8.6$ Hz), 7.63-7.73 (3H, m), 8.11 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=4.7$ Hz)

ESI-MS (m/e): 449 [M+H]

実施例 34

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.28-1.36 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 3.60-3.67 (1H, m), 6.63 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.15 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.35-7.53 (4H, m), 7.73 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.98 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.74 (1H, d, $J=4.7$ Hz)

ESI-MS (m/e): 412 [M+H]

実施例 35

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール

4-フルオロピペリジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.55-1.82 (4H, m), 2.94-3.05 (2H, m), 3.14-3.33 (3H, m), 6.65 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.16 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.45-7.54 (4H, m), 7.75 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.99 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.75 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 414 [M+H]

実施例 36

5-(2-シアノーフエノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール

ナトリウムメトキシドを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s), 6.63-6.69 (1H, m), 7.05 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.95-7.24 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.39-7.58 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.82-7.89 (1H, m), 8.35-8.41 (1H, m), 8.61 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 11.14 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 343 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 37

5-(2-シアノーフエノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール

実施例 30 で得られた 4-フルオロ-5-(2-シアノーフエノキシ)-2-ニトロフエニルアミンを用いて、実施例 1 (工程 4) 及び (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.80 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.14 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.41-7.49 (2H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.91 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.41 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 10.82 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 331 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 38

5-(4-シアノーフエノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(1-オキシピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1-オキシピリジン-3-オール、及び 4-シアノーフエノールを順次用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.86-6.90 (2H, m), 7.11 (1/2H, ddd, $J=7.3, 2.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.13 (1/2H, ddd, $J=7.3, 2.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.18 (1/2H, dd, $J=7.3, 4.8\text{ Hz}$), 7.20 (1/2H, dd, $J=7.3, 4.8\text{ Hz}$), 7.36-7.41 (1H, m), 7.37 (1/2H, s), 7.44 (1/2H, s), 7.48-7.57 (3H, m), 7.60 (1/2H, s), 7.66 (1/2H, s), 8.20 (1/2H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.21 (1/2H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.30 (1/2H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$), 8.32 (1/2H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.65-8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 422 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 39

2-ピラジン-2-イル-5, 6-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

実施例 1 (工程 3) で得られた 4, 5-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン 15 mg のピリジン 1 ml 溶液に、ピラジン-2-カルボン酸 7.7 mg、及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 20 mg を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をオキシ塩化リン 1 ml に懸濁させ、反応液を 100 度にて一終夜攪拌した。オキシ塩化リンを減圧留去した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分

取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1+0.1%アンモニア水) にて精製し、表題化合物 1.1mg を黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 7.20-7.82 (6H, m), 8.11 (2H, s), 8.20-8.28 (2H, m), 8.67 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.47 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 383 [M+H]

実施例 40

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 9 で得られた 4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 39 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.91 (3H, s), 3.04 (3H, d, J=1.6 Hz), 6.96 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.14-7.18 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.35 (1/2H, s), 7.41 (1/2H, s), 7.68 (1/2H, s), 7.73 (1/2H, s), 7.84 (2H, dd, J=9.0, 1.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J=7.1, 2.7 Hz), 8.32-8.35 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.69 (1H, d, J=2.5 Hz), 9.63-9.64 (1H, m), 10.91 (1H x 1/2, brs), 10.8 (1H x 1/2, brs)

ESI-MS (m/e): 460 [M+H]

実施例 41

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メタンサルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 22 で得られた 4-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-5-(2-メチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 39 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.95 (3/2H, s), 2.99 (3H, brs), 3.05 (3/2H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.80-6.91 (3H, m), 6.89-6.95 (3H, s), 7.17-7.24 (1H, m), 7.20 (1/2H, s), 7.35-7.39 (2H, m), 7.35-7.39 (1/2H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.66 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 8.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.67 (1H, dd, J=2.4, 2.0 Hz), 9.61 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.65 (1/2H, brs), 10.74 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e): 530 [M+H]

実施例 42

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 18 で得られた 4-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 39 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.09 (3H, s), 6.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.15 (1H, td, J=7.6 Hz, 1.0 Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=1.6 Hz, 7.8 Hz), 7.72 (2H, d, J=3.5 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.77 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.81-8.85 (1H, dd

, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 2.7 Hz), 8.52 (1H, d, $J = 1.6 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 484 [M+H]

実施例 43

5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 17 で得られた 4-(2-メトキシフェノキシ)-5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例 39 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.04 (3H, s), 3.71 (3H, d, $J = 3.1 \text{ Hz}$), 6.86 – 6.97 (3H, m), 7.00 (1/2H, s), 7.06 – 7.14 (3H, m), 7.34 (1/2H, s), 7.36 (1/2H, s), 7.68 (1/2H, s), 7.85 (2H, dd, $J = 9.0$, 3.1 Hz), 8.56 – 8.59 (1H, m), 8.65 (1H, dd, $J = 4.3$, 2.7 Hz), 9.57 – 9.61 (1H, m), 10.24 (1H x 1/2, brs), 10.34 (1H x 1/2, brs)

ESI-MS (m/e): 489 [M+H]

実施例 44

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メタンスルホニルフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 22 で得られた 4-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-5-(2-メチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びチアゾール-2-カルボキサアルデヒドを用いて、実施例 1 (工程 4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (3/2H, s), 2.96 (3H, brs), 3.05 (3/2H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.87 – 6.93 (3H, m), 7.13 (1/2H, brs), 7.16 – 7.23 (1H, m), 7.34 – 7.38 (2H, m), 7.45 – 7.53 (1H, m), 7.51 (1/2H, brs), 7.54 – 7.56 (1H, m), 7.62 (1/2H, s), 7.66 (1/2H, s), 7.94 (1H, d, $J = 3.1 \text{ Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J = 7.8$, 1.6 Hz)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

実施例 45

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリダジン-3-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 18 で得られた 4-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン 15 mg の N-メチルピロリドン 0.3 ml 溶液に、ピリダジン-3-カルボン酸 3.3 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 15 mg、及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 15 mg を順次加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、三トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム 5 mg を加え、反応液を 140 度にて一終夜攪拌した。反応混合物を、逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.10 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.99 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.20 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.58 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.70 – 7.80 (2H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.96 – 8.02 (1H, m), 8.58 (1H, brs), 9.36 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 484 [M+H]

実施例 46

5-(2-シアノフェノキシ)-2-[1, 2, 5]-チアジアゾール-3-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

[1, 2, 5]-チアジアゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 45 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 3.09 (3H, s), 6.90 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.56 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.72 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=8.6 Hz), 9.39 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 490 [M+H]

実施例 47

5-(2-シアノフェノキシ)-2-(2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例 45 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 3.12 (3H, s), 6.91 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.56 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.52 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 473 [M+H]

実施例 48

5-(2-シアノフェノキシ)-2-フラザン-3-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

フラザン-3-カルボン酸を用いて、実施例 45 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 3.06 (3H, s), 6.84 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.52 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.57-7.62 (2H, m), 7.82 (2H, d, J=8.6 Hz)

ESI-MS (m/e) : 474 [M+H]

実施例 49

5-(2-シアノフェノキシ)-2-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 45 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 3.07 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.74 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.73 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 473 [M+H]

実施例 50

5-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 5 で得られた 5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 3.5 mg の 80% 硫酸溶液を、反応液を 50 度にて終夜攪拌した。反応混合物を、逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 1.5 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.59 (1H, brs), 6.80 (1H, dd, $J=8.4\text{ Hz}$, 0.8 Hz), 7.01-7.48 (7H, m), 7.88 (1H, td, $J=8.0\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 8.16 (1H, dd, $J=8.4\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.27-8.85 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 424 [M+H]

実施例 5 1

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 7 で得られた 5-(4-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.82 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.13 (1H, ddd, $J=8.4$, 2.6 , 1.5 Hz), 7.17 (1H, dd, $J=8.4$, 4.8 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.38 (1H, ddd, $J=7.7$, 4.4 , 1.1 Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.87 (1H, ddd, $J=7.7$, 7.7 , 1.8 Hz), 8.16 (1H, dd, $J=2.6$, 0.7 Hz), 8.25 (1H, dd, $J=4.8$, 1.5 Hz), 8.39 (1H, ddd, $J=7.7$, 1.1 , 0.7 Hz), 8.61 (1H, ddd, $J=4.4$, 1.8 , 0.7 Hz)

ESI-MS (m/e): 424 [M+H]

実施例 5 2

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 7 で得られた 4-(4, 5-ジアミノ-2-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェノキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例 44、及び実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.01 (2H, brs), 6.82-6.86 (2H, m), 7.13 (1H, ddd, $J=8.4$, 2.9 , 1.5 Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.4$, 4.6 Hz), 7.29 (1/2H, s), 7.30 (1/2H, s), 7.52-7.54 (1H, m), 7.92 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61 (1/2H, s), 7.64 (1/2H, s), 7.70-7.75 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.29 (1H, dd, $J=4.6$, 1.5 Hz)

ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

実施例 5 3

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 30 で得られた 5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-シアノフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.86 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.13 (1H

, t, J=7.6 Hz), 7.39 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.45-7.74 (4H, m), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.99 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.30 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.74 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

実施例 54

5-(3-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

実施例 31 で得られた 5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(3-シアノ-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

を用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 6.78-6.96 (1H, m), 6.96-7.08 (1H, m), 7.08-7.20 (1H, m), 7.30-7.70 (7H, m), 7.88-8.08 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.73 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

実施例 55

5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 18 で得られた 5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

を用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.12 (3H, s), 6.85 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.42 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J=4.3 Hz, 7.0 Hz), 7.64 (2H, brs), 7.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J=7.0 Hz, 7.8 Hz), 8.32 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.76 (1H, d, J=4.3 Hz)

ESI-MS (m/e): 501 [M+H]

実施例 56

5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(2-カルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 42 で得られた 5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.05 (3H, s), 5.80 (1H, brs), 6.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.95-7.00 (3H, m), 7.17 (2H, q, J=8.2 Hz), 7.36-7.39 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.81-7.85 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.63 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.66 (1H, s), 10.80 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 502 [M+H]

実施例 57

5-(4-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(1-オキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 38 で得られた 5-(4-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-

(1-オキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.82-6.86 (2H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.41 (1/2H, s), 7.44 (1/2H, s), 7.54-7.58 (1H, m), 7.62 (1/2H, s), 7.65 (1/2H, s), 7.71-7.75 (2H, m), 8.12-8.16 (1H, m), 8.22-8.27 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.64-8.67 (1H, m),

ESI-MS (m/e): 440 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 58

5-(3-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの調製

実施例6で得られた5-(3-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (1H, ddd, $J=0.8, 3.4, 10.3\text{ Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=1.9, 3.4\text{ Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=10.3\text{ Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.57-7.62 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J=7.2, 10.3\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.78 (1H, ddd, $J=0.8, 3.8, 11.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, dt, $J=3.0, 11.0\text{ Hz}$), 8.29 (1H, dt, $J=0.4, 11.0\text{ Hz}$), 8.37-8.41 (2H, m), 8.80 (1H, dt, $J=0.4, 3.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 59

5-(2-カルバモイル-フェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例30で得られた4-フルオロ-5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ニトロ-フェニルアミン、及び4-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミドを用いて、実施例1及び実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98 (3H, brs), 3.07 (3H, brs), 5.72 (1H, brs), 6.76-6.83 (3H, m), 6.97 (1/2H, brs), 7.09 (1/2H, dd, $J=7.7, 7.7\text{ Hz}$), 7.11 (1/2H, dd, $J=7.7, 7.7\text{ Hz}$), 7.14 (1/2H, s), 7.30-7.35 (3H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.86 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.5\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=7.7, 1.8\text{ Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=7.7, 1.8\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.61-8.62 (1H, m), 10.99 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 494 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 60

5-(2-カルバモイル-フェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例59で得られた4-(2-シアノ-フェノキシ)-5-ビス-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例44及び実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97 (3H, brs), 3.08 (3H, brs),

5.91 (1/2H, brs), 6.00 (1/2H, brs), 6.75-6.82 (3H, m), 6.93 (1/2H, brs), 7.07-7.13 (1H, m), 7.17 (1H, brs), 7.25 (1/2H, brs), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.92-7.93 (1H, m), 8.11 (1/2H, d, J=6.6 Hz), 8.13 (1/2H, d, J=6.6 Hz)

ESI-MS (m/e): 500 [M+H]

実施例 61

5-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセトキシ)-エチル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

実施例 32 で得られた 5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ、反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 2.94 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.17 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 8.09 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.25 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.83 (1H, d, J=4.7 Hz)

ESI-MS (m/e): 563 [M+H]

実施例 62

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 20 で得られた 4-フルオロ-5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 4-ヒドロキシベンズニトリルを用いて、実施例 1 及び実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.97 (3H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.80-6.86 (4H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.31 (1/2H, s), 7.35 (1/2H, s), 7.38-7.41 (1H, m), 7.66-7.70 (3H, m), 7.86-7.91 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.65 (1H, d, J=4.7 Hz), 10.89 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

実施例 63

5-(4-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 10 で得られた 5-(4-メトキシカルボニル-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 3.0 mg のメタノール 1 ml 溶液に、40% メチルアミンメタノール溶液 0.05 ml を加え、反応液を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel 1TM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、表題化合物 2.3 mg を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.96 (3/2H, s), 2.97 (3/2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.14-7.23 (2H, m), 7.36 (1H, brs), 7.40 (1H, dd, J=7.7, 4.7 Hz), 7.62 (1H,

b r s), 7.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J=7.7$, 7.7 Hz), 8.10 (1H, b r s), 8.20 (1H, b r s), 8.37 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=4.7$ Hz)

ESI-MS (m/e): 438 [M+H]

実施例64

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-6-(2-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例15で得られた5-(2-エトキシカルボニルフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例63と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

1 HNMR (CDCl₃) δ : 2.73 (3/2H, s), 2.74 (3/2H, s), 3.03 (3H, s), 6.74-6.79 (1H, m), 6.89-76.96 (2H, m), 7.01 (1/2H, b r s), 7.09-7.15 (1H, m), 7.17 (1/2H, b r s), 7.30 (1/2H, b r s), 7.40 (1/2H, b r s), 7.40-7.44 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.82 (2H, dd, $J=8.2$, 6.7 Hz), 7.88-7.93 (1H, m), 8.10-8.15 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.66 (1H, s), 11.09 (1/2H, b r s), 11.12 (1/2H, b r s)

ESI-MS (m/e): 515 [M+H]

実施例65

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例26で得られた5-(2-エトキシカルボニルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例63と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

1 HNMR (CDCl₃) δ : 2.77 (3H, d, $J=3.5$ Hz), 2.99 (3H, b r s), 3.08 (3H, b r s), 6.75-6.86 (3H, m), 7.00-7.14 (1H, m), 7.15-7.27 (1/2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.27-7.32 (1/2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 8.11-8.17 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.66 (1H, s), 11.01 (1H, b r s)

ESI-MS (m/e): 508 [M+H]

実施例66

5-(2-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例1(工程2)で得られた3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-ピリジン、及び2-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを用いて、実施例1及び実施例63と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

1 HNMR (CDCl₃) δ : 2.70-8.80 (3H, m), 6.77 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.25-7.44 (7H, m), 7.67 (1H, s), 7.82 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.15 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.18-8.26 (1H, m), 8.26-8.36 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.6 (1H, b r s)

ESI-MS (m/e): 438 [M+H]

実施例67

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(2

H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-トリフル
オロ酢酸塩

実施例 18 で得られた 5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-シアノ-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール 30 mg のジメチルホルムアミド 1 ml 溶液に、アジ化ナトリウム 30 mg、及び塩化マグネシウム 32 mg を加え、反応液を 170 度にて 24 時間攪拌した。反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物 5.7 mg を黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.11 (3H, s), 6.75 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.29 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.58-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.08-8.16 (1H, m), 8.33-8.38 (1H, m), 8.84-8.88 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 526 [M+H]

実施例 68

5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(2-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 18 で得られた 5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-シアノ-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール 25 mg のエタノール 2 ml 溶液に、50% ヒドロキシルアミン水溶液 0.1 ml を加え、反応液を 50 度にて 1 終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=5/1) にて精製し、表題化合物 2.2 mg を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.06 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.28 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J=7.8 Hz, 4.3 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.96 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.55 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.65 (1H, d, J=4.3 Hz)

ESI-MS (m/e): 516 [M+H]

実施例 69

5-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(2-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 68 で得られた 5-(2-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール 8 mg を N-メチルピロリジノン 0.25 ml 溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール 10 mg を加え、反応液を 70 度にて 4 時間攪拌した。反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 4.9 mg を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.12 (3H, s), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.82-6.88 (1H, m), 7.19 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.91-7.97 (2H, m), 8.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.69 (1H, d, J=4.3 Hz)

ESI-MS (m/e): 542 [M+H]

実施例 70

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 68 で得られた 5-(2-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール 8 mg の N-メチルピロリジノン 0.25 ml 溶液に、オルトギ酸エチル 0.5 ml を加え、反応液を 100 度にて 3 時間攪拌した。反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物 1.0 mg を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 7.23 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.40-7.45 (3H, m), 7.68-7.74 (3H, m), 7.91 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.65-8.68 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 526 [M+H]

実施例 71

5-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 5 で得られた 5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 68 と同様の方法で得られた 5-(2-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 20 mg のピリジン 0.5 ml 溶液に、無水酢酸 0.3 ml を加え、反応液を 60 度にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物 3.3 mg を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.80-7.00 (1H, m), 7.00-7.30 (4H, m), 7.30-7.44 (2H, m), 7.44-7.68 (1H, m), 7.86 (1H, td, J=7.6 Hz, 2.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J=2.0 Hz, 7.6 Hz), 8.38 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.60 (1H, d, J=4.8 Hz)

ESI-MS (m/e): 463 [M+H]

実施例 72

6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

(工程 1)

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジンの合成

5-ブロモ-2-ニトロピリジン 5.0 g のジメチルホルムアミド 35 ml 溶液に、4-フルオロフェノール 2.89 g、及び炭酸カリウム 3.73 g を加え、反応液を 100 度にて 3 時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=98/2) にて精製し、表題化合物 2.50 g を得た。

(工程 2)

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジン 1-オキサイドの合成

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジン 3.43 g のトリフルオロ

酢酸 80 ml 溶液に 30% 過酸化水素水 30 ml を加え、反応液を室温にて 20 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝95／5）にて精製し、表題化合物 1.43 g を得た。

（工程 3）

2-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)-6-ニトロピリジンの合成

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジン 1-オキシド 1.43 g のオキシ塩化リン 25 ml 溶液を 120 度にて 30 分加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝85／15）にて精製し、表題化合物 400 mg を得た。

（工程 4）

3-(4-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジンの合成

2-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)-6-ニトロピリジン 400 mg のジメチルホルムアミド 15 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 156 mg、及び炭酸カリウム 206 mg を加え、反応液を 80 度にて 1 時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝7／3）にて精製し、表題化合物 144 mg を得た。

（工程 5）

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミンの合成

3-(4-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン 144 mg のメタノール 3 ml 溶液に、展開ラネーニッケル触媒 150 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、1 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて精製し、表題化合物 75.1 mg を得た。

（工程 6）

5-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミンの合成

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン 75.1 mg のトリフルオロ酢酸 5 ml 溶液に、硝酸カリウム 26.6 mg を加え、反応液を室温にて 1.5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて精製し、表題化合物 59.4 mg を得た。

（工程 7）

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2、3-ジアミンの合成

5-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン 59.4 mg のメタノール 3 ml 溶液に、展開ラネーニッケル触媒 50 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、1.5 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール＝9／1）にて精製し、表題化合物 28.3 mg を得た。

（工程 8）

6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの製造

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2、3-ジアミン 9.4 mg のニトロベンゼン 0.01 ml 溶液に、ピコリンアルデヒド 0.003 ml を加え、反応液を 120 度にて 2 時間攪拌した。反応液を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物 6.2 mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.85-7.05 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.72-7.90 (2H, m), 8.20-8.65 (4H, m)

ESI-MS (m/e): 400 [M+H]

実施例 73

6-(4-フルオロフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

実施例 72 で得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2、3-ジアミンを用いて、実施例 44 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.00-7.09 (4H, m), 7.33-7.42 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=3.1 Hz), 8.44-8.60 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 406 [M+H]

実施例 74

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-フェネチル-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

【0366】

(工程 1)

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロ-4-スチリルフェニルアミンの合成
4-ブromo-5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン 235 mg のジメトキシエタン溶液 5 ml に、スチリルボロン酸 158 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 20 mg、飽和炭酸ナトリウム水溶液 2 ml、及び水 2 ml を順次加え、反応液を 100 度にて 12 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物 15 mg を得た。

(工程 2)

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-フェネチル-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロ-4-スチリルフェニルアミン 15 mg の酢酸エチル 3 ml 溶液に、20% 水酸化パラジウム-炭素触媒 5 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、2.5 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。粗生成物のトルエン 1 ml 溶液に、2-シアノーピリジン 10 mg、イッテルビウムトリフルオロメタンスルホネート 5 mg を順次加え、反応液を 120 度にて 11 時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物 5.9 mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.70-3.15 (4H, m), 6.80-7.50 (11H, m), 7.70-7.95 (2H, m), 8.30-8.45 (1H, m), 8.50-8.70 (1H, m), 10.50-10.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 410 [M+H]

実施例 75

5-(4-メチルピリジン-3-スルホニル)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 13 で得られた 5-(2-メチルピリジン-5-イルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 42 mg のテトラヒドロフラン 1.5 ml 溶液に、OXONE 92 mg、及び水 0.1 ml を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションに飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 5.0 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.44-7.50 (3H, m), 7.93 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.09-8.14 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.36-8.41 (2H, m), 8.60, 8.61 (tautomer, 1H, s), 8.68 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.93, 8.95 (tautomer, 1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 444 [M+H]

実施例 76

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-(1-オキシピリジン-2-イル)-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 55 で得られた 5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール 8.0 mg のクロロホルム 2 ml 溶液に、メタクロロ過安息香酸 15 mg を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 4.5 mg を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.12 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.43 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.69-7.76 (2H, m), 7.84-7.86 (3H, m), 7.92 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 517 [M+H]

実施例 77

4-(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

5-フルオロ-3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロアニリンの合成

2-メトキシフェノール 1.64 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 528 mg を加え、反応液を同温度にて 30 分間攪拌した。続いて、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、1978 年 第 43 巻、6 号、1241 頁-1243 頁に記載されている方法にて合成した 3,5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン 1.91 g を加え、反応液を室温にて 2 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 4/1) にて精製し、表題化合物 3.04 g を橙色固体として得た。

(工程 2)

3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ア

ニリンの合成

5-フルオロ-3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロアニリン 3.03 g のジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 1.24 g、及び炭酸カリウム 5.42 g を加え、反応液を 90 度にて終夜撹拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 2/1 ~ 1/1 ~ 1/2）にて精製し、表題化合物 2.92 g を橙色固体として得た。

(工程 3)

3-(2-メトキシフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリン 1.33 g のメタノール 20 ml 溶液に、20% 水酸化パラジウム-炭素触媒 1 g を加え、反応液を水素雰囲気下、4 時間撹拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/2 ~ 酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 808 mg を淡橙色油状物質として得た。

(工程 4)

4-(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

3-(2-メトキシフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン 59 mg のニトロベンゼン 0.5 ml 溶液に、ピリジン-2-カルボキサアルデヒド 0.026 ml を 120 度にて加え、反応液を同温度にて 1 時間撹拌した。反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/1 ~ 酢酸エチル ~ クロロホルム／メタノール = 20/1）にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール = 20/1）にて精製し、表題化合物 32 mg を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.79 and 3.83 (total 3H, each s), 6.20-7.40 (9H, m), 7.80-7.88 (1H, m), 8.24-8.65 (4H, m), 10.68-10.94 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 411 [M+H]

実施例 78

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-フルオロフェノール、及び 3-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例 77 と同様の方法で合成した 3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン 46.7 mg のピリジン 2 ml 溶液に、ピラジン-2-カルボン酸 18.6 mg 及び 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 57.5 mg を加え、反応液を終夜撹拌した後、ピリジンを減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、アミド体の混合物 64.5 mg を黄色油状物質として得た。

得られたアミド体の混合物をトルエン 3 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 28 mg を加え、反応液を 120 度にて終夜撹拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール = 20/1）にて精製し、表題化合物 55.7 mg を黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 6.35 and 6.53 (total 1H, each d, J = 2.0 Hz), 6.77-7.31 (7H, m), 8.32-8.40 (2H, m), 8.54 and 8.56 (total 1H, each d, J = 1.8

Hz), 8.61 and 8.64 (total 1H, each d, $J=2.6$ Hz), 9.59 and 9.69 (total 1H, each d, $J=1.5$ Hz), 10.60 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 400 [M+H]

実施例 79

6-(4-メトキシフェノキシ)-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール及び4-メトキシフェノールを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 and 3.74 (total 3H, each s), 3.81 (3H, s), 6.31-7.39 (9H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.30 and 8.41 (total 1H, each d, $J=7.8$ Hz), 8.59 and 8.73 (total 1H, each d, $J=4.5$ Hz)

ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

実施例 80

6-(4-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-4-(ピリジン-2-イルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール

ピリジン-2-チオール、及び4-メトキシフェノールを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 and 3.81 (total 3H, each s), 6.86-7.50 (10H, m), 7.75-7.88 (1H, m), 8.32-8.62 (3H, m)

ESI-MS (m/e): 427 [M+H]

実施例 81

6-(3-メトキシフェノキシ)-4-(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 77 (工程 2) で得られた 3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリン、及び3-メトキシフェノールを用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.75 (3H, s), 3.79 and 3.84 (total 3H, each s), 6.24-7.23 (10H, m), 7.29-7.39 (1H, m), 7.79-7.89 (1H, m), 8.37 and 8.53 (total 1H, each d, $J=7.5$ Hz), 8.56-8.65 (1H, m), 10.53-10.83 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 440 [M+H]

実施例 82

4-(2-メトキシフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 77 (工程 3) で得られた 3-(2-メトキシフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び2-チアゾールカルボキサアルデヒドを用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 and 3.82 (total 3H, each s), 6.20 and 6.44 (total 1H, each s), 6.68-7.28 (7H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.88-7.98 (1H, m), 8.29-8.41 (2H, m), 10.90-11.10 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 417 [M+H]

実施例 83

4-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロフェノールを用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.18-6.78 (2H, m), 6.98-7.42 (8H, m), 7.72-7.90 (1H, m), 8.22-8.66 (3H, m), 11.3 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 399 [M+H]

実施例 84

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-フルオロフェノールを用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.39 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.17-7.25 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.4, 4.7\text{ Hz}$), 7.45 (1H, ddd, $J=8.4, 2.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=7.7, 4.9\text{ Hz}$), 7.96 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.8\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.69 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 1.1\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 399 [M+H]

実施例 85

4-(3-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-フルオロフェノールを用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.47-6.98 (5H, m), 7.19-7.39 (4H, m), 7.78-7.89 (1H, m), 8.29-8.48 (3H, m), 8.58 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 399 [M+H]

実施例 86

2-ピリジン-2-イル-4,6-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.07 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.54 (1H, ddd, $J=7.6\text{ Hz}, 4.8\text{ Hz}, 1.2\text{ Hz}$), 7.85-7.95 (2H, m), 7.98 (1H, td, $J=7.6\text{ Hz}, 2.0\text{ Hz}$), 8.10-8.40 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.48-8.60 (2H, m), 8.66 (1H, d, $J=.2\text{ Hz}$), 8.70-8.82 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 382 [M+H]

実施例 87

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-イソプロポキシ-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-フルオロフェノール、及び2-プロパノールを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.10-4.

6.0 (1H, m), 6.10-6.44 (1H, m), 6.44-6.80 (1H, m), 6.80-7.90 (6H, m), 8.22-8.64 (2H, m), 10.4 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 364 [M+H]

実施例 88

4-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-シアノフェノール、及び2-ヒドロキシピリジンを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 6.60-7.40 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J=6.4 Hz, 5.2 Hz), 7.15 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J=8.0 Hz, 2.4 Hz), 7.58-7.70 (2H, m), 7.70-7.90 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J=4.8 Hz, 1.2 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.60 (1H, d, J=4.0 Hz), 10.40-11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 406 [M+H]

実施例 89

4-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-シアノフェノールを用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 6.55 (1/2H, s), 6.69 (1/2H, s), 6.70-7.55 (8H, m), 7.58-7.72 (1H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 8.26-8.48 (3H, m), 8.55-8.64 (1H, m), 10.8-11.4 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 406 [M+H]

実施例 90

4-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・二トリフルオロ酢酸塩

2-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステルを用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 3.70 (3H, s), 6.38 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.39 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.50-7.75 (3H, m), 7.75-7.88 (1H, m), 7.99 (1H, dd, J=7.6 Hz, 1.2 Hz), 8.07 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.27-8.58 (3H, m), 8.72-8.88 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 439 [M+H]

実施例 91

4-(2-アセチルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシアセトフェノンを用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.68 (3H, s), 6.58 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.2, 8.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J=1.2, 7.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.0, 7.5 Hz), 7.53-7.62 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J=4.7, 7.8 Hz), 7.76-7.82 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.0, 8.2 Hz), 8.10 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.50-8.52 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.62 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.74 (1H, d, J

= 4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 423 [M+H]

実施例 9 2

2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

テトラヒドロピラン-4-オールを用いて、実施例 7 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.20 (4H, m), 3.57-3.63 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.58-5.02 (1H, m), 6.54 and 6.56 (total 1H, each d, J=2.0 Hz), 6.72 and 7.06 (total 1H, each d, J=2.0 Hz), 7.22-7.41 (3H, m), 7.81-7.90 (1H, m), 8.32-8.48 (3H, m), 8.58-8.67 (1H, m), 10.58 and 10.65 (total 1H, each brs)

ESI-MS (m/e) : 389 [M+H]

実施例 9 3

4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて、実施例 7 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.62 (3H, s), 6.02-7.40 (8H, m), 7.84 (1H, t, J=7.2 Hz), 8.33 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.33-8.50 (2H, m), 8.52-8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 412 [M+H]

実施例 9 4

6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び 4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 7 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.03 and 3.09 (total 6H, each s), 3.60 and 3.64 (total 3H, each s), 6.08-6.15 (1H, m), 6.42 and 6.64 (total 1H, each s), 6.82-7.41 (8H, m), 7.80-7.88 (1H, m), 8.36 and 8.45 (total 1H, each d, J=8.2 Hz), 8.59 and 8.64 (total 1H, each d, J=4.5 Hz)

ESI-MS (m/e) : 482 [M+H]

実施例 9 5

4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシピリジン、及び 4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 7 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.02 and 3.09 (total 6H, each s), 6.36 and 6.48 (total 1H, each s), 6.84-7.67 (9H, m), 7.83 and 7.88 (total 1H, each t, J=7.8 Hz), 7.99 and 8.00 (total 1H, each d, J=5.0 Hz), 8.40 and 8.42 (total 1H, each d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.61 and 8.64 (total 1H , each d , $J = 4.3 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 518 [$M+H$]

実施例 96

6-(4-メトキシフェニルスルファニル)-2-(ピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシピリジン、及び 4-メトキシベンゼンチオールを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H , s), 6.79 (1H , d , $J = 1.2 \text{ Hz}$), 6.92 (2H , d , $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.23 (1H , s), $7.38-7.42$ (1H , m), 7.45 (2H , d , $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.54 (1H , dd , $J = 5.2 \text{ Hz}$, 8.0 Hz), $7.68-7.72$ (1H , m), 7.86 (1H , t , $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.32 (1H , d , $J = 7.6 \text{ Hz}$), $8.47-8.52$ (2H , m), 8.61 (1H , d , $J = 4.8 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 427 [$M+H$]

実施例 97

6-(4-メトキシベンジルスルファニル)-2-(ピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシピリジン、及び (4-メトキシフェニル)-メタンチオールを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (3H , s), 4.05 (2H , s), $6.78-6.82$ (3H , m), 7.15 (2H , d , $J = 8.8 \text{ Hz}$), $7.35-7.53$ (4H , m), 7.83 (1H , td , $J = 1.6 \text{ Hz}$, 7.6 Hz), 8.35 (1H , d , $J = 7.6 \text{ Hz}$), $8.44-8.48$ (2H , m), 8.57 (1H , d , $J = 4.0 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 441 [$M+H$]

実施例 98

6-(2-メチルピリジン-5-イルスルファニル)-2-(ピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシピリジン、及び 6-メチルピリジン-3-チオールを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H , s), $6.66-6.80$ (1H , brs), 7.05 (1H , d , $J = 8.0 \text{ Hz}$), $7.20-7.28$ (3H , m), 7.32 (1H , m), 7.49 (1H , dd , $J = 2.0 \text{ Hz}$, 8.0 Hz), 7.81 (1H , t , $J = 7.6 \text{ Hz}$), $8.32-8.40$ (3H , m), 8.44 (1H , d , $J = 2.0 \text{ Hz}$), 8.52 (1H , d , $J = 4.8 \text{ Hz}$), $11.70-12.0$ (1H , brs)

ESI-MS (m/e): 412 [$M+H$]

実施例 99

4-(2-シアノフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-シアノフェノール、及び 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (3H , s), 3.18 (3H , s), 6.62 (1H , s), $6.92-7.08$ (3H , m), 7.00 (2H , d , $J = 8.8 \text{ Hz}$), $7.10-7.20$ (2H , m), $7.36-7.50$ (4H , m), 7.40 (2

H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.89 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=3.9 Hz)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

実施例 100

4-(2-フルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 6.39 (1H, s), 6.92-7.00 (3H, m), 6.96 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.10-7.24 (4H, m), 7.36-7.42 (3H, m), 7.39 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.88 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.51 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.63 (1H, d, J=7.7 Hz)

ESI-MS (m/e): 469 [M+H]

実施例 101

4-(2-フルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロフェノール、及び4-(メチルスルホニル)フェノールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.08 (3H, s), 6.44 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.18-7.57 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=3.1, 8.2 Hz), 7.90 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.06 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.64 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.71 (1H, d, J=7.6 Hz)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

実施例 102

4-(2-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-(1-ヒドロキシエチル)フェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (3H, d, J=6.4 Hz), 3.05 (3H, s), 3.10 (3H, s), 5.26 (1H, q, J=6.4 Hz), 6.34 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J=4.7, 7.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.0, 7.4 Hz), 8.04 (1H, dt, J=1.6, 7.8 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.80 (1H, d, J=4.7 Hz)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

実施例 103

4-(2-メチルスルホニルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-(メチルスルホニル)フェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.06 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.49 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.

8 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.32-7.40 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.48 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J=4.9, 7.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz), 8.00 (1H, dt, J=1.6, 7.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 8.0 Hz), 8.52 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.75 (1H, d, J=4.9 Hz)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

実施例 104

4-(2-アセチルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシアセトフェノン、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.68 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.35 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.08-8.14 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.75-8.77 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

実施例 105

4-(2-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミド、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.99 (3H, s), 3.06 (6H, s), 3.17 (3H, s), 6.91-6.94 (1H, m), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06-7.10 (1H, m), 7.17 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.28-7.39 (4H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=3.9 Hz)

ESI-MS (m/e): 522 [M+H]

実施例 106

4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2, 5-ジフルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (3H, s), 3.14 (3H, s), 6.52-6.55 (1H, m), 6.90-6.99 (2H, m), 7.02 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.16-7.24 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.54-7.60 (1H, m), 8.06 (1H, dt, J=1.6, 7.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.72 (1H, d, J=4.7 Hz)

ESI-MS (m/e): 487 [M+H]

実施例 107

4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2, 4-ジフルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを

順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 6.31 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.10-7.25 (2H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.49-7.52 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 487 [M+H]

実施例 108

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2,6-ジフルオロフェノール、及び 4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.02 (3H, s), 3.14 (3H, s), 6.39 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.06-7.18 (3H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.48-7.51 (1H, m), 7.99 (1H, dt, $J=1.6, 7.8\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 487 [M+H]

実施例 109

4-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-(メチルスルホニル)フェノールを用いて、実施例 81 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.32 (1H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.10-7.22 (3H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.83 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 488 [M+H]

実施例 110

4-ベンゼンスルホンイルアミノ-2-ピリジン-2-イル-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

ベンゼンスルホンアミド、及び 4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.04 (3H, s), 3.09 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.91-6.92 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.39-7.49 (4H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 7.76 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 8.05 (1H, td, $J=7.9\text{ Hz}, 1.7\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 514 [M+H]

実施例 111

6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-4-(1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

1-エチル-3-ヒドロキシ-1H-ピリジン-2-オン、及び 4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又は

これらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.02 and 3.09 (total 6H, each s), 4.06 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.15 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.40–7.42 (9H, m), 7.78–7.86 (1H, m), 8.32–8.42 (1H, m), 8.57–8.66 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 496 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 112

6-(6-メチル-ピリジン-3-イルファニル)-4-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール

4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオール、及び6-メチル-ピリジン-3-チオールを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 3.71 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.20–7.24 (1H, brs), 7.42–7.46 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 8.0 Hz), 7.66–7.68 (1H, brs), 7.91 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.32–8.38 (3H, m), 8.70 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 432 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 113

6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-2-(ピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシピリジン、及び4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオールを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (3H, s), 6.75 and 6.94 (total 1H, each s), 7.31–7.40 (2H, m), 7.46–7.58 (2H, m), 7.67–7.76 (1H, m), 7.83 and 7.89 (total 1H, each t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.21–8.25 (1H, m), 8.37–8.56 (2H, m), 8.63 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 402 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 114

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 6.40 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.82 (1H, brs), 7.14–7.24 (4H, m), 7.38 (1H, dd, $J=8.2$, 4.7 Hz), 7.44 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 403 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 115

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 3.72 (3H, s), 6.38 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.81 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.05-7.13 (2H, m), 7.17 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=1.1 Hz), 8.28 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=2.2 Hz)

ESI-MS (m/e): 402 [M+H]

実施例 116

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

特許EP0726260に準じた方法及びこれらと常法とを組み合わせることで合成した3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-カルボン酸を用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 2.70 (3H, s), 6.44 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.87 (1H, s), 7.15-7.27 (4H, m), 8.39 (1H, dd, J=4.5, 1.5 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.5 Hz)

ESI-MS (m/e): 420 [M+H]

実施例 117

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-イソオキサゾール-3-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

イソオキサゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 6.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.02-7.20 (5H, m), 7.51 (1H, dd, J=4.4 Hz, 8.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.4 Hz)

ESI-MS (m/e): 389 [M+H]

実施例 118

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリミジン-4-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

ピリミジン-4-カルボン酸を用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.60 (3H, s), 6.98-7.40 (8H, m), 8.30-8.50 (2H, m), 8.63 (1H, s), 10.40-11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 480 [M+H]

実施例 119

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリミジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

ピリミジン-2-カルボン酸を用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 6.42 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.10-7.30 (5H, m), 7.36-7.60 (2H, m), 8.22-8.42 (2H, m), 8.90-9.10 (1H, m), 9.20 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 400 [M+H]

実施例 120

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1 H-イミダゾール-2-カルボン酸を用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.44 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.05-7.18 (4H, m), 7.25 (2H, s), 7.39 (1H, dd, $J=3.2\text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 8.26 (1H, dd, $J=1.6\text{ Hz}$, 4.4 Hz), 8.29 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 388 [M+H]

実施例 121

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸を用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98-4.38 (3H, m), 6.38-6.60 (1H, m), 6.60-6.80 (1H, m), 6.80-7.40 (8H, m), 8.20-8.44 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 402 [M+H]

実施例 122

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-1H-ベンズイミダゾール

参考例 1 の方法で合成した [1, 2, 4]チアジアゾール-5-カルボン酸を用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.42 (1H, s), 6.90-7.23 (5H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 8.25-8.32 (2H, m), 8.86 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 406 [M+H]

実施例 123

4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2, 6-ジフルオロフェノール、及び 4-(メチルスルホニル)フェノールを順次用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 (3H, s), 6.28 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 7.19-7.24 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.93 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 8.70-8.75 (1H, m), 8.77-8.82 (1H, m), 9.55-9.60 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

実施例 124

4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、及び 4-(2-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン、3-ヒドロキシピリジン、及びピコリン酸を順次用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.10-7.35 (8H, m), 7.77-7.84 (

1 H, m), 8.30-8.41 (3 H, m), 8.53 (1 H, d, $J=4$, 4 Hz)
ESI-MS (m/e): 398 [M+H]

4-(2-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 and 3.99 (total 3 H, each s), 6.25 and 6.45 (total 1 H, each s), 6.80-7.45 (6 H, m), 7.79-7.90 (1 H, m), 8.00 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 8.30-8.63 (4 H, m)

ESI-MS (m/e): 412 [M+H]

実施例 125

6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-4-(2-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、及び 6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン、4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミド、及びピコリン酸を順次用いて、実施例 124 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-4-(2-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 and 3.08 (total 6 H, each s), 3.95 and 4.00 (total 3 H, each s), 6.27 and 6.47 (total 1 H, each d, $J=1.8$ Hz), 6.80-7.45 (8 H, m), 7.80-7.91 (1 H, m), 7.98-8.03 (1 H, m), 8.38 and 8.48 (total 1 H, each d, $J=7.8$ Hz), 8.61 and 8.64 (total 1 H, each d, $J=4.8$ Hz)
ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 and 3.08 (total 6 H, each s), 6.18 and 6.23 (total 1 H, each t, $J=7.0$ Hz), 6.52 and 6.73 (total 1 H, each d, $J=1.8$ Hz), 6.80-7.42 (8 H, m), 7.79 and 7.84 (total 1 H, each t, $J=7.8$ Hz), 8.37 and 8.40 (total 1 H, each d, $J=7.8$ Hz), 8.56 and 8.57 (total 1 H, each d, $J=5.0$ Hz)

ESI-MS (m/e): 468 [M+H]

実施例 126

4-(2-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・ニトリフルオロ酢酸塩

実施例 89 で得られた 4-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.61 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 7.19 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.22 (1 H, s), 7.31 (1 H, td, $J=7.6$ Hz, 1.2 Hz), 7.48-7.60 (2 H, m), 7.72-7.80 (1 H, m), 7.83 (1 H, dd, $J=7.6$ Hz, 1.2 Hz), 7.87-7.95 (1 H, m), 8.03 (1 H, td, $J=8.0$ Hz, 1.2 Hz), 8.01 (1 H, dd, $J=7.6$ Hz, 1.2 Hz), 8.45 (1 H, d, $J=5.2$ Hz), 8.48-8.54 (1 H, m), 8.76-8.84 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 407 [M+H]

実施例 127

4-(2-カルバモイル-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 99 で得られた 4-(2-シアノ-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 126 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.86-6.92 (1H, m), 6.95 (2H, J=8.9 Hz), 7.04-7.08 (2H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 7.36 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.52 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.80 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.52 (1H, d, J=3.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例 128

4-(2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 99 で得られた 4-(2-シアノ-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.02 (3H, s), 3.16 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14-7.22 (2H, m), 7.38 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.52 (1H, dd, J=4.9, 7.6 Hz), 7.56-7.62 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.97 (1H, dt, J=1.6, 7.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=4.9 Hz)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例 129

4-(2-(5-メチル-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 128 で得られた 4-(2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 71 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.70 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.50-7.58 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.02 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.63 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.71 (1H, d, J=4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 533 [M+H]

実施例 130

4-(2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 128 で得られた 4-(2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-フェノキシ)

) - 2 - (ピリジン-2-イル) - 6 - (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) - 1
H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 70 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.04 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.74 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (1H, s), 7.28-7.36 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.50-7.58 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.00-8.07 (1H, m), 8.56-8.64 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

実施例 131

4-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1
H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

2-ベンジルオキシ-4-フルオロ-ニトロベンゼンの合成

5-フルオロ-2-ニトロフェノール 1.57 g のアセトニトリル 15 ml 溶液に、炭酸カリウム 2.76 g、及び臭化ベンジル 1.25 ml を加え、反応液を終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 2.37 g を黄色固体として得た。

(工程 2)

2-ベンジルオキシ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ニトロベンゼンの合成

2-ベンジルオキシ-4-フルオロ-ニトロベンゼン 2.37 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 998 mg 及び炭酸カリウム 3.98 g を加え、反応液を 90 度で 3 時間攪拌した後、水を加えた。生成した沈殿物を濾取することにより、表題化合物 2.88 g を褐色固体として得た。

(工程 3)

2-ベンジルオキシ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリンの合成

2-ベンジルオキシ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ニトロベンゼン 3.38 g のメタノール 30 ml と水 15 ml 懸濁液に、塩化アンモニウム 3.36 g、及び鉄粉 1.75 g を加え、反応液を 4 時間加熱還流した。反応液を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 1/2) にて精製し、表題化合物 2.50 g を淡褐色固体として得た。

(工程 4)

2-ベンジルオキシ-6-ニトロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリンの合成

2-ベンジルオキシ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリン 2.5 g のクロロホルム 10 ml 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 30 ml 及び硝酸カリウム 1 g を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 1/1) にて精製し、表題化合物 1.14 g を橙色固体として得た。

(工程 5)

3-ベンジルオキシ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

2-ベンジルオキシ-6-ニトロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリン 1.13 g のメタノール 10 ml と水 5 ml 懸濁液に、塩化アンモニウム 1.08 g、及び鉄粉 561 mg を加え、反応液を 3 時間加熱還流した。反応液を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 891 mg を淡褐色固体

として得た。

(工程6)

4-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

3-ベンジルオキシ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゼン-1,2-ジアミン、及びピコリン酸を順次用い、実施例78と同様にして合成し、表題化合物1.0gを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.15 and 5.39 (total 2H, each s), 6.45 and 6.61 (total 1H, each s), 6.68 and 7.07 (total 1H, each s), 7.15-7.50 (8H, m), 7.81 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.29-8.50 (3H, m), 8.58 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 395 $[M+H]$

実施例132

4-シクロヘキシルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

4-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール、及び7-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾールの合成

実施例131で得られた4-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール1.0gのテトラヒドロフラン12ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム122mgを加え、反応液を同温度で30分間攪拌した。反応液に、氷冷下、塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメタン0.67mlを加え、反応液を同温度で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1~1/1~1/4)にて精製し、表題化合物をそれぞれ310mg(淡黄色固体)、及び799mg(淡褐色油状物質)得た。

(工程2)

4-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾールの合成

4-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール300mgのエタノール8ml溶液に、ギ酸アンモニウム180mg、及び20%水酸化パラジウム-炭素触媒50mgを加え、反応液を2時間加熱還流した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物230mgを淡褐色固体として得た。

(工程3)

4-シクロヘキシルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール48mgのテトラヒドロフラン3ml溶液に、シクロヘキサノール0.023ml、氷冷下、トリフェニルホスフィン58mg及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル0.061mlを加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744(メルク社製)、ヘキサン/

酢酸エチル=2/3)にて精製し、エーテル体18.8mgを淡黄色油状物質として得た。

得られたエーテル体18.8mgにトリフルオロ酢酸1mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で塩基性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物4.7mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-2.23 (10H, m), 4.30-4.64 (1H, m), 6.52-7.40 (5H, m), 7.83 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.30-8.68 (4H, m)

ESI-MS (m/e): 387 [M+H]

実施例 133

4-シクロペンチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例132で得られた4-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール、及びシクロペンタノールを用いて、実施例132と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.15 (8H, m), 4.82-5.05 (1H, m), 6.45 and 6.50 (total 1H, each s), 6.66 and 7.02 (total 1H, each s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.30-8.47 (3H, m), 8.56 and 8.63 (total 1H, each d, $J=4.0\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 373 [M+H]

実施例 134

4-(2-オキソ-シクロペンチルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例132で得られた4-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール30mgのジメチルホルムアミド2ml溶液に、炭酸カリウム43.5mg、及び2-クロロシクロペンタノン0.011mlを加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、及び食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、エーテル体17.9mgを無色油状物質として得た。得られたエーテル体17.9mgにトリフルオロ酢酸1mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で塩基性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物13.8mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.82-2.50 (6H, m), 5.37 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.66 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.37-7.43 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=7.6, 4.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, dt, $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$), 8.25-8.40 (3H, m), 8.67 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 387 [M+H]

実施例 135

4-(2-オキソシクロヘキシルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-クロロシクロヘキサノンを用いて、実施例134と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.57-2.80 (8H, m), 5.67 (1H, dd, J=11.2, 6.4 Hz), 6.46 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.63 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.41 (2H, t, J=2.4 Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 7.98 (1H, dt, J=8.0, 1.6 Hz), 8.27 (1H, dt, J=8.0, 1.0 Hz), 8.34 (1H, t, J=2.8 Hz), 8.38 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.69 (1H, d, J=4.0 Hz)

ESI-MS (m/e): 401 [M+H]

実施例136

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(ピラゾール-1-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-チオール¹の合成

実施例78で得られた3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン273mgのエタノール2.0ml溶液に、二硫化炭素0.06ml、および水酸化カリウム54mgを加え、反応液を80℃にて1終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗表題化合物を130mg得た。

(工程2)

(4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ヒドラジンの合成

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-チオール130mgに、ヒドラジン-水和物1.0mlを加え、反応液を130度にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、表題化合物8.3mgを得た。

(工程3)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(ピラゾール-1-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

(4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ヒドラジン8.3mgのエタノール0.3ml溶液に、テトラメトキシプロパン0.012mlを加え、反応液を80度にて一終夜攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、表題化合物1.1mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.36 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.48-6.51 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.05 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.11-7.18 (1H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.30-8.38 (2H, m), 8.48 (1H, d, J=3.8 Hz)

ESI-MS (m/e): 388 [M+H]⁺

実施例137

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メチルスルファニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの合成

実施例 136 により合成した 4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-チオール 78 mg のジメチルホルムアミド 1.0 ml 溶液に、炭酸カリウム 30 mg およびヨウ化メチル 0.014 ml を加え、反応液を 0℃ にて 30 分間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗表題化合物 80 mg を得た。

(工程 2)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メタンスルホニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの合成

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メチルスルファニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 80 mg のクロロホルム 1.0 ml 溶液に、メタクロロ過安息香酸 84 mg を加え、反応液を 0℃ にて 30 分間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 20 mg を得た。

(工程 3)

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メタンスルホニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 16 mg のジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に、水素化ナトリウム 5.0 mg を加えた後、1, 2, 4-トリアゾール 10.4 mg を加え、反応液を 160℃ にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 1.2 mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.42 (1H, s), 7.03-7.15 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.27-7.32 (3H, m), 8.12 (1H, s), 8.32-8.38 (2H, m), 9.15 (1H, s)

ES1-MS (m/e): 389 [M+H]⁺

実施例 138

5-クロロ-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

3-クロロ-2, 4-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-ニトロベンゼンの合成

1, 2, 3-トリクロロ-4-ニトロベンゼン 679 mg のジメチルホルムアミド 8 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 628 mg、及び炭酸カリウム 1.82 g を加え、反応液を 100 度にて 2 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 1.21 g を淡黄色油状物質として得た。

(工程 2)

3-クロロ-2, 4-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)アニリンの合成

3-クロロ-2, 4-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)ニトロベンゼン 1.2 g のメタノール 15 ml と水 7.5 ml 懸濁液に、塩化アンモニウム 963 mg、及び鉄粉 503 mg を加え、反応液を 3 時間加熱還流した。反応液を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧

留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 897 mg を淡黄色油状物質として得た。

（工程 3）

3-クロロ-2, 4-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）-6-ニトロアニリンの合成
3-クロロ-2, 4-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）-アニリン 891 mg のトリフルオロ酢酸 20 ml 溶液に、硝酸カリウム 315 mg を加え、反応液を室温にて終夜撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 615 mg を橙色固体として得た。

（工程 4）

4-クロロ-3, 5-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

3-クロロ-2, 4-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）-6-ニトロアニリン 143 mg のメタノール 8 ml と水 4 ml 懸濁液に、塩化アンモニウム 128 mg、及び鉄粉 67 mg を加え、反応液を 2 時間加熱還流した。反応液を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 137 mg を淡褐色固体として得た。

（工程 5）

5-クロロ-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-クロロ-3, 5-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピコリン酸を用い、実施例 78 と同様にして合成し、表題化合物 46.3 mg を淡黄色固体として得た。

¹ HNMR (DMSO-d₆) δ: 7.18-7.62 (6H, m), 7.92 and 7.99 (total 1H, each dt, J=8.0, 1.8 Hz), 8.10-8.44 (5H, m), 8.66-8.72 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 416, 418 [M+H]

実施例 139

5-メチル-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール

ケミカル アンド ファーマスーティカル ブルティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、1982 年 第 30 巻、10 号、3530 頁-3543 頁に記載されている方法にて合成した 2, 4-ジフルオロ-3-メチルニトロベンゼンを用いて、実施例 138 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ HNMR (DMSO-d₆) δ: 2.03 and 2.10 (total 3H, each s), 7.01-7.50 (6H, m), 7.88 and 7.87 (total 1H, each dt, J=7.7, 1.6 Hz), 8.06-8.41 (5H, m), 8.63-8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 396 [M+H]

実施例 140

5-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール

1, 2, 3-トリフルオロ-4-ニトロベンゼンを用いて、実施例 138 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ HNMR (DMSO-d₆) δ: 7.21-7.63 (6H, m), 7.90-8.01 (1H, m), 8.12-8.39 (3H, m), 8.43-8.50 (2H, m),

8. 63-8. 73 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]

実施例 141

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4, 5c]ピリジン

(工程1)

6-クロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロピリジン-4-イルアミンの合成

4-フルオロフェノール 56 mg のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、0 度にて 60% 水素化ナトリウム 20 mg を加え、反応液を 5 分間攪拌した。続いて *Journal of heterocyclic chemistry*、1965 年 第 2 巻、196 頁に記載されている方法にて合成した 2, 6-ジクロロ-4-ニトロアミノピリジン 100 mg を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで、表題化合物 120 mg を得た。

(工程2)

6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロピリジン-4-イルアミンの合成

6-クロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロピリジン-4-イルアミン 25 mg の N-メチルピロリドン 3 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 21 mg、炭酸カリウム 30 mg を順次加え、反応液を 75 度にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、表題化合物 15 mg を得た。

(工程3)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4, 5c]ピリジンの製造

6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロピリジン-4-イルアミンを用いて、実施例 77 (工程3) 及び (工程4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6. 88 (1H, s), 7. 00 (2H, t, J=8. 4 Hz), 7. 06-7. 18 (2H, m), 7. 32 (1H, dd, J=4. 8 Hz, 8. 4 Hz), 7. 44-7. 55 (2H, m), 7. 97 (1H, t, J=7. 2 Hz), 8. 20-8. 29 (2H, m), 7. 36 (1H, d, J=8. 4 Hz), 8. 72 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]

実施例 142

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4, 5b]ピリジン

(工程1)

6-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロピリジン-2-イルアミンの合成

4-フルオロフェノール 194 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、水素化ナトリウム 70 mg を加えた後、ルクエ デ ヲラヴォ シミク デ ペイバ (*Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*)、1972 年 第 91 巻、650 頁に記載の方法にて合成した 4, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-イルアミン 300 mg を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗表題化合物を 430 mg 得た。

(工程 2)

4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミンの合成

6-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロピリジン-2-イルアミン 430 mg のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 165 mg、及び炭酸カリウム 597 mg を加え、反応液を 80 度にて 3 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 50 mg を得た。

(工程 3)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ [4, 5b] ピリジンの製造

4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミンを用いて、実施例 77 (工程 3) 及び (工程 4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.98 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J=3.7, 8.4\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=5.8, 8.6\text{ Hz}$), 7.68 (1H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.93-7.98 (1H, m), 8.19 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.71-8.76 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 400 [$M+H$]

実施例 143

4-(2-シアノフェノキシ)-6-(4-N, N-ジメチルカルバモイルフェニルスルフォニル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

5-(4-カルボキシーフェニルスルファニル)-3-(2-シアノフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミンの合成

実施例 89 で得られた 3-(2-シアノフェノキシ)-5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミン 47 mg のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に、4-メルカプトベンゾイックアシッド 31 mg、及び炭酸カリウム 55 mg を加え、反応液を 60 度にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にトリフルオロ酢酸 1 ml を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー ($\text{Kieselgel}^{\text{TM}} 60\text{ F}_{254}$ 、 Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物 77 mg を橙色粉末として得た。

(工程 2)

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N, N-ジメチルカルバモイルフェニルスルファニル)-2-ニトロフェニルアミンの合成

5-(4-カルボキシーフェニルスルファニル)-3-(2-シアノフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン 40 mg のジクロロメタン 2 ml 溶液に、ジメチルアミン-2.0 M テトラヒドロフラン溶液 59 μl 、及び 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 28 mg、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 20 mg を加え、反応液を室温にて 1 時間半攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー ($\text{Kieselgel}^{\text{TM}} 60\text{ F}_{254}$ 、 Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 15/1) にて精製し、表題化合物 32 mg を黄色粉末として得た。

(工程 3)

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N, N-ジメチルカルバモイルフェニルスルファニル)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニルスルファニル)-2-ニトロフェニルアミン 32 mg のイソプロピルアルコール 2 ml 溶液に、電解鉄粉 19 mg、及び飽和塩化アンモニウム水溶液 200 μ l を加え、反応液を 2 時間加熱還流した。触媒の濾去、及び溶媒留去後、得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物 25 mg を白色固体として得た。

(工程 4)

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニルスルフォニル)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルアミノカルボニルフェニルスルフォニル)-ベンゼン-1, 2-ジアミン 25 mg のジクロロメタン 2 ml 溶液に、メタクロロ過安息香酸 38 mg を加え、反応液を室温にて 15 分撹拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物 6.6 mg を黄色粉末として得た。

(工程 5)

4-(2-シアノフェノキシ)-6-(4-N,N-ジメチルアミノカルボニルフェニルスルフォニル)-2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾールの製造

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルアミノカルボニルフェニルスルフォニル)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例 77 (工程 4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.91 and 2.92 (total 3H, each s), 3.10 (3H, s), 6.99 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 7.75 and 8.33 (total 1H, each s), 7.85 and 7.92 (total 1H, each t, J=8.4 Hz), 7.95-8.20 (2H, m), 8.39 and 8.42 (total 1H, each d, J=8.4 Hz), 8.63-8.67 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 524 [M+H]

実施例 144

(4-メトキシフェニル)-[2-(ピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-メタノン

(工程 1)

(3-アミノ-4-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-(4-メトキシフェニル)-メタノンの合成

実施例 86 で得られた 5-フルオロ-2-ニトロ-3-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニルアミン 50 mg のジメチルホルムアミド 6 ml 溶液に、氷冷下、4-メトキシフェニルアセトニトリル 29 μ l、及びカリウム t-ブトキシド 45 mg を加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した。反応溶液を 60 度に昇温し 2 時間半撹拌した後、更に 4-メトキシフェニルアセトニトリル 60 μ l、及びカリウム t-ブトキシド 45 mg を室温にて加え、反応液を 120 度にて 1 時間撹拌した。氷冷下、35% 過酸化水素水溶液を 100 μ l 加え、反応液を室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮後、クロロホルムにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、表題化合物 26 mg を黄色固体として得た。

(工程 2)

(3, 4-ジアミノ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノンの製造

(3-アミノ-4-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノンを用いて、実施例 77 (工程 3) 及び (工程 4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 6.96 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.21-7.44 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.74 and 8.06 (total 1H, each s), 7.81-7.90 (3H, m), 8.40-8.62 (3H, m), 8.64 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 11.1-11.3 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 423 [$M+H$]

実施例 145

(4-メトキシ-フェニル)-(2-ピリジン-2-イル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)-メタノール

実施例 144 で得られた (4-メトキシ-フェニル)-(2-ピリジン-2-イル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)-メタノン 7.5 mg のメタノール 2 ml 溶液に、テトラヒドロほう酸ナトリウム 1 mg を加え、反応液を室温にて 30 分攪拌した。反応溶液に 2 N 塩酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー (Kiesel gel 10^4 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物 4.0 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s), 5.87 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.86 (1H, s), 7.25-7.30 (3H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.83 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J=4.8$ Hz)

ESI-MS (m/e): 425 [$M+H$]

実施例 146

1-(2-(6-(4-オキサゾール-5-イル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(工程 1)

3-ブロモ-4-メトキシメトキシ安息香酸 エチルエステルの合成

Monatsh. Chem.; 22; 1901; 437 に記載されている方法にて合成した 3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 20.5 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 5.5 g を加え、反応液を 30 分間攪拌した後、同温にて反応溶液にクロロメチルメチルエーテル 10 ml を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した後、水層を酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をヘキサンに懸濁させて濾取し、表題化合物 22.1 g を白色固体として得た。

(工程 2)

2-(5-エトキシカルボニル-2-メトキシメトキシ-フェニル)-ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

3-ブロモ-4-メトキシメトキシ安息香酸 エチルエステル 21 g のジメトキシエタン 350 ml 溶液に、1-(t-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸 21 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 4.2 g、2 規定炭酸ナトリウム水溶液 153 ml を順次加え、反応液を窒素雰囲気下、一終夜加熱環流した。冷却後、反応液を水にて希釈、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去

し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／12～1／10）により精製し、表題化合物 28.4 g を白色固体として得た。

（工程 3）

2-（5-エトキシカルボニル-2-メトキシメトキシフェニル）-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

2-（5-エトキシカルボニル-2-メトキシメトキシフェニル）-ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 28.4 g のエタノール 400 ml 溶液に触媒として 5% 白金炭素 8.2 g を加え、反応液を水素雰囲気下、3 日間攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／6.5～1／6）により精製し、表題化合物 26 g を無色油状物質として得た。

（工程 4）

3-（1-アセチル-ピロリジン-2-イル）-4-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルの合成

2-（5-エトキシカルボニル-2-メトキシメトキシフェニル）-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 26 g のエタノール 250 ml と水 50 ml の混合溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 13 g を加え、反応液を 2 日間加熱還流した。冷却後、反応液を水にて希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和、クロロホルム：メタノール混合溶媒（10：1）にて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のピリジン 200 ml 溶液に、無水酢酸 13 ml を加えて攪拌した。1 時間後、無水酢酸 6 ml を加えた。さらに 1 時間後ピリジン 150 ml を加え、さらに 40 分後トリエチルアミン 5 ml を加えた。さらに 30 分後無水酢酸 3 ml を加え、さらに反応液を 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄、水層を酢酸エチルにて抽出した。

合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のメタノール 200 ml 溶液に、炭酸カリウム 10 g を加え、反応液を 4 時間室温にて攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた固体を酢酸エチルにて濾取することにより、表題化合物 13 g を白色固体として得た。

（工程 5）

3-（1-アセチル-ピロリジン-2-イル）-4-ベンジルオキシ安息香酸 エチルエステルの合成

3-（1-アセチル-ピロリジン-2-イル）-4-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 12.4 g のジメチルホルムアミド 100 ml 溶液に、炭酸カリウム 15 g、臭化ベンジル 6.4 ml を加え、反応液を 50 度にて 1 時間攪拌した。反応液を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／10～2／1～3／1）により精製し、表題化合物 18.7 g を黄色油状物質として得た。

（工程 6）

3-（1-アセチル-ピロリジン-2-イル）-4-ベンジルオキシ安息香酸の合成
3-（1-アセチル-ピロリジン-2-イル）-4-ベンジルオキシ安息香酸 エチルエステル 18.7 g のエタノール 200 ml 溶液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 23 ml を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。さらに、反応液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加え、反応液を 7 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水にて希釈、エーテルにて洗浄した。水層を 6 規定塩酸にて酸性にした後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 17 g を白色固体として得た。

(工程 7)

(3-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシフェニル)-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

3-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシ安息香酸 5 g のトルエン 15 ml と 2-メチル-2-プロパノール 15 ml の混合溶液に、ジイソプロピルエチルアミン 3.0 ml、アジ化ジフェニルホスホリル 3.8 ml を順次加え、反応液を一終夜加熱還流した。冷却後、反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 0/1 ~ 1/1 ~ 1/0) により精製し、表題化合物 4.5 g を無色アモルファスとして得た。

(工程 8)

1-(2-(4,5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

(3-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシフェニル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル 4.1 g のトリフルオロ酢酸 50 ml 溶液に、硝酸カリウム 1.1 g を加えて、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣に氷水を加えた後、アンモニア水にて中和し、酢酸エチルにて希釈した。沈殿物を濾取し、粗生成物 1.5 g を茶色固体として得た。濾液を飽和塩化ナトリウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製し、得られた固体を酢酸エチルにて懸濁させて濾取し、粗生成物 1.3 g を茶色固体として得た。

【0367】

得られた粗生成物 2.8 g のエタノール 100 ml 溶液に、ヒドラジン-水和物 1.5 ml、展開ラネ-ニッケル触媒 1 g を順次加え、反応液を室温にて 3 時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 99/1 ~ 98/2 ~ 97/3 ~ 96/4 ~ 93/7) により精製し、表題化合物 1.7 g を緑色アモルファスとして得た。

(工程 9)

1-(2-(6-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル))-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

1-(2-(4,5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 1.39 g のトルエン 43 ml 溶液に、ピリジン-2-カルボキサアルデヒド 460 mg のトルエン溶液 3 ml を加え、反応液を室温にて攪拌した。2 時間後、ピリジン-2-カルボキサアルデヒド 46 mg を加え、反応液を 90 度にて 2 時間攪拌した。さらに、ピリジン-2-カルボキサアルデヒド 46 mg を加え、反応液を 90 度にて 10 時間攪拌した。冷却後、析出した固体を濾取し、粗生成物 1.1 g を茶色固体として得た。得られた粗生成物 1.1 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に、水素化ナトリウム 144 mg、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン 667 mg を加え、反応液を室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製し、表題化合物 1.18 g を茶色アモルファスとして得た。

(工程 10)

1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル))-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)

ーエタノンの合成

1- (2- (6-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) -3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン 1.18 g のエタノール 20 ml 溶液に、ギ酸アンモニウム 713 mg、20%水酸化パラジウム-炭素 119 mg を加え、反応液を 5 時間加熱還流した。反応液にギ酸アンモニウム 157 mg、20%水酸化パラジウム-炭素 56 mg を加え、さらに反応液を 1 時間加熱還流した。冷却後、触媒をセライトにより濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を 1 規定塩酸にて希釈し、酢酸エチルに抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 99/1 ~ 98/2) により精製し、表題化合物 952 mg を茶色アモルファスとして得た。

(工程 11)

1- (2- (6- (4-オキサゾール-5-イル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) -3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノンの合成

1- (2- (6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) -3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン 29 mg のピリジン 1 ml 溶液に、5- (4-ブロモフェニル) -オキサゾール 30 mg、炭酸セシウム 56 mg、酸化銅 (II) 15 mg を加え、反応液を封管中 120 度にて一終夜撹拌した。冷却後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 12/1) にて精製し、表題化合物 24 mg を黄色油状物質として得た。

(工程 12)

1- (2- (6- (4-オキサゾール-5-イル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノンの製造

1- (2- (6- (4-オキサゾール-5-イル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) -3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン 24 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、反応液を室温にて 2 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸) にて精製し、表題化合物 12 mg を黄色油状物質として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ: 1.73-2.69 (7H, m), 3.54-3.91 (2H, m), 5.21-5.48 (1H, m), 6.91-7.98, 8.30-8.51, 8.57-8.73 (13H, each m)

ESI-MS (m/e): 466 [M+H]⁺

実施例 147

3- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -ベンズニトリル

実施例 146 (工程 10) で得られた 1- (2- (6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) -3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、及び 3-シアノブロモベンゼンを用いて、実施例 146 (工程 11)、(工程 12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.42 (7H, m), 3.56-3.93 (2H, m), 5.14-5.45 (1H, m), 6.91-7.73 (7H, m), 7.80-7.96 (1H, m), 8.30-8.43 (1H, m), 8.58-8.70 (1H, m), 10.58-10.82 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 424 [M+H]⁺

実施例 148

3-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズアミド

実施例 147 で得られた 3-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.70-2.39 (7H, m), 3.39-3.89 (2H, m), 5.17-6.24 (3H, m), 6.97-7.92 (8H, m), 8.26-8.42 (1H, m), 8.52-8.67 (1H, m), 10.42-10.72 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 442 [M+H]⁺

実施例 149

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボニトリル

5-ブロモ-ピリジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.42 (7H, m), 3.56-3.88 (2H, m), 5.09-5.40 (1H, m), 6.89-7.92 (6H, m), 8.26-8.70 (3H, m), 10.63-11.05 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 425 [M+H]⁺

実施例 150

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸アミド

実施例 149 で得られた 5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 0.60-2.42 (7H, m), 3.42-3.90 (2H, m), 4.99-5.80 (2H, m), 6.74-8.67 (10H, m), 10.42-10.10.85 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 443 [M+H]⁺

実施例 151

1-(2-(6-(5-ブロモ-ピリジン-2-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

1-(2-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-ブロモ-2-メタンスルホニル-ピリジンを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

1-(2-(6-(5-ブロモ-ピリジン-2-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.40 (7H, m), 3.50-3.87 (2H, m), 5.03-5.14, 5.31-5.42 (1H, each m), 6.71-7.88, 10.48-11.15 (7H, each m), 8.08-8.40 (2H, m), 8.50-8.69 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 478, 480 [M+H]⁺

1-(2-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジ

ン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノ
ン

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 1.57-2.59 (7H, m), 3.08-3.27 (3H, m), 3.57-3.89 (2H, m), 5.14-5.40 (1H, m), 6.94-7.64 (4H, m), 7.82-8.15 (2H, m), 8.33-8.75 (3H, m)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]⁺

実施例 152

1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(キノリン-6-イルオキシ)3H-ベンズ
イミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノ

6-ブロモキノリンを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 1.67-2.69 (7H, m), 3.40-4.04 (2H, m), 5.25-5.63 (1H, m), 6.80-9.13 (12H, m), 10.22-11.44 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 450 [M+H]⁺

実施例 153

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-メチル-ベンゾニトリル

4-ブロモ-2-メチル-ベンゾニトリルを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 1.48-2.54 (10H, m), 3.20-3.89 (2H, m), 5.06-5.41 (1H, m), 6.80-8.87 (10H, m)

ESI-MS (m/e): 438 [M+H]⁺

実施例 154

1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(4-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)
3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノ

1-ブロモ-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 1.43-2.69 (7H, m), 3.32-3.91 (2H, m), 5.20-5.59 (1H, m), 6.23-8.97 (11H, m)

ESI-MS (m/e): 483 [M+H]⁺

実施例 155

1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(キノリン-3-イルオキシ)3H-ベンズ
イミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノ

3-ブロモキノリンを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 1.00-2.47 (7H, m), 3.37-4.00 (2H, m), 5.26-5.54 (1H, m), 6.98-9.10 (12H, m), 10.44-10.73 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 450 [M+H]⁺

実施例 156

1-(2-(6-(4-アセチル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベ
ンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノ

1-(4-ヨード-フェニル)-エタノンを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 1.47-2.60 (10H, m), 3.52-3.88 (2H, m), 5.12-5.41 (1H, m), 6.97-7.74 (6H, m), 7

. 80-8.02 (3H, m), 8.30-8.44 (1H, m), 8.57-8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 441 [M+H]⁺

実施例157

1-(2-(6-(ビフェニル-4-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-ブロモ-ビフェニルを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.13-2.47 (7H, m), 3.40-3.91 (2H, m), 5.20-5.60 (1H, m), 6.72-7.89 (13H, m), 8.25-8.42 (1H, m), 8.42-8.67 (1H, m), 10.29-10.60 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 475 [M+H]⁺

実施例158

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド

4-ヨード-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.50-3.00 (13H, m), 3.40-3.92 (2H, m), 5.14-5.50 (1H, m), 6.40-8.80 (11H, m)

ESI-MS (m/e): 506 [M+H]⁺

実施例159

1-(2-(6-(ビフェニル-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

3-ブロモ-ビフェニルを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.80-2.50 (7H, m), 3.40-3.91 (2H, m), 5.20-5.60 (1H, m), 6.80-7.95 (13H, m), 8.25-8.45 (1H, m), 8.50-8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 475 [M+H]⁺

実施例160

1-(2-(6-(4-(プロパン-2-スルホニル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

1-ヨード-4-(プロパン-2-スルホニル)-ベンゼンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.10-2.50 (13H, m), 3.05-3.30 (1H, m), 3.50-3.95 (2H, m), 5.05-5.50 (1H, m), 7.00-7.95 (8H, m), 8.30-8.50 (1H, m), 8.58-8.75 (1H, m), 10.60-10.95 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 505 [M+H]⁺

実施例161

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

4-ブロモ-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリルを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.10-2.45 (7H, m), 3.50-3.95 (2H, m), 5.00-5.45 (1H, m), 6.60-7.95 (7H, m), 8.

3.0-8.45 (1H, m), 8.55-8.75 (1H, m), 10.80-11.60 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]⁺

実施例 162

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N-エチル-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

実施例 161 で得られた 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンズニトリルを用いて、実施例 50、及び実施例 146 (工程 12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

¹HNMR (CD₃OD) δ: 1.05-2.80 (7H, m), 3.50-4.20 (2H, m), 5.30-5.45 (1H, m), 7.30-7.80 (6H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.20-8.38 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]⁺

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N-エチル-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

¹HNMR (CD₃OD) δ: 1.05-2.80 (10H, m), 3.60-4.05 (2H, m), 4.80-5.00 (2H, m), 5.30-5.45 (1H, m), 7.30-7.80 (5H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.20-8.38 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m), 9.10-9.30 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 538 [M+H]⁺

実施例 163

1-(2-(6-(4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル)-ジメチルアミンを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.05-2.90 (13H, m), 3.00-4.45 (6H, m), 5.20-5.45 (1H, m), 6.80-8.00 (8H, m), 8.25-8.40 (1H, m), 8.50-8.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 486 [M+H]⁺

実施例 164

1-(2-(6-(4-ヒドロキシメチル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-ブロモ-ベンジルアルコールを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.68-2.40 (7H, m), 3.53-3.88 (2H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 5.22-5.56 (1H, m), 6.82-7.62 (7H, m), 7.80-7.89 (1H, m), 8.32-8.40 (

1 H, m), 8.55-8.64 (1 H, m)
ESI-MS (m/e): 429 [M+H]⁺

実施例165

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチル-ベンズアミド

4-ブロモ安息香酸 ジメチルアミドを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.81-2.40 (7 H, m), 2.98-3.17 (6 H, m), 3.56-3.87 (2 H, m), 5.20-5.53 (1 H, m), 6.93-7.65 (7 H, m), 7.81-7.89 (1 H, m), 8.33-8.41 (1 H, m), 8.60-8.67 (1 H, m)
ESI-MS (m/e): 470 [M+H]⁺

実施例166

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N-メチル-ベンズアミド

4-ブロモ-N-メチルベンズアミドを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.39 (4 H, m), 1.84 and 2.16 (total 3 H, each s), 2.98-3.02 (3 H, m), 3.58-3.74 (1 H, m), 3.78-3.87 (1 H, m), 5.16-5.43 (1 H, m), 6.74-7.89 (8 H, m), 8.36-8.39 (1 H, m), 8.63-8.66 (1 H, m)
ESI-MS (m/e): 456 [M+H]⁺

実施例167

1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(4-ブロモフェニル)-ピロリジン-1-イル-メタノンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.40 (8 H, m), 1.87 and 2.21 (total 3 H, each s), 3.43-3.52 (2 H, m), 3.60-3.71 (3 H, m), 3.81-3.90 (1 H, m), 5.21-5.50 (1 H, m), 6.84-7.02 (2 H, m), 7.25-7.58 (5 H, m), 7.83-7.93 (1 H, m), 8.36-8.45 (1 H, m), 8.62-8.67 (1 H, m)
ESI-MS (m/e): 496 [M+H]⁺

実施例168

1-(2-(6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(4-ブロモフェニル)-モルホリン-4-イル-メタノンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.78-2.62 (7 H, m), 3.40-3.90 (10 H, m), 5.23-5.50 (1 H, m), 6.82-7.54 (7 H, m), 7.86-7.94 (1 H, m), 8.38-8.46 (1 H, m), 8.64-8.69 (1 H, m)
ESI-MS (m/e): 512 [M+H]⁺

実施例 169

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)安息香酸・トリフルオロ酢酸塩

4-ブロモ安息香酸を用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86 and 2.10 (total 3H, each s), 1.92-2.48 (4H, m), 3.41-3.90 (2H, m), 5.36-5.39 (1H, m), 7.13-7.72 (5H, m), 8.00-8.07 (3H, m), 8.22-8.26 (1H, m), 8.73-8.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 170

1-(2-(6-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(4-ブロモフェニル)-ピペリジン-1-イル-メタノンを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-2.40 (10H, m), 1.88 and 2.20 (total 3H, each s), 3.30-3.90 (6H, m), 5.23-5.53 (1H, m), 6.83-7.55 (7H, m), 7.84-7.94 (1H, m), 8.37-8.46 (1H, m), 8.63-8.68 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 510 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 171

1-(2-(6-(4-(4-アセチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

1-(4-(4-ブロモベンズイル)-ピペラジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.40 (10H, m), 3.24-3.88 (10H, m), 5.22-5.48 (1H, m), 6.94-7.09 (2H, m), 7.22-7.48 (5H, m), 7.84-7.93 (1H, m), 8.37-8.43 (1H, m), 8.63-8.66 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$[\text{M}+\text{H}]$

実施例 172

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル

(工程 1)

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリルの合成

実施例 146 (工程 10) で得られた 1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 30mg と 4-フルオロシアノベンゼン 20mg の N-メチル-ピロリジノン 1ml 溶液に、水素化ナトリウム 5.8mg を加え、反応液を封管中 100 度にて一終夜撹拌した。冷却後、反応液に飽和炭酸水素化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel $^{\text{TM}}$ 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタ

ノール=9/1)にて精製し、表題化合物 32.5 mg を黄色油状物質として得た。

(工程 2)

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルの製造

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例 146 (工程 12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.52-2.42 (7H, m), 3.42-3.92 (2H, m), 5.02-5.40 (1H, m), 6.77-7.75 (7H, m), 7.75-7.94 (1H, m), 8.20-8.46 (1H, m), 8.50-8.69 (1H, m), 10.67-11.06 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 424 [M+H]⁺

実施例 173

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズアミド

実施例 172 で得られた 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.05-2.40 (7H, m), 3.43-3.89 (2H, m), 5.10-6.32 (3H, m), 6.88-7.90 (8H, m), 8.27-8.42 (1H, m), 8.53-8.68 (1H, m), 10.47-11.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 442 [M+H]⁺

実施例 174

2-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリル

2-フルオロ-ベンズニトリルを用いて、実施例 172 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.50-2.49 (7H, m), 3.43-3.89 (2H, m), 5.10-5.34 (1H, m), 6.83-7.92 (8H, m), 8.31-8.42 (1H, m), 8.53-8.68 (1H, m), 10.80-11.23 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 424 [M+H]⁺

実施例 175

2-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズアミド

実施例 174 で得られた 2-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.52-2.46 (7H, m), 3.43-3.91 (2H, m), 5.10-5.51 (1H, m), 5.99 (1H, br s), 6.72-7.98 (8H, m), 8.26-8.43 (2H, m), 8.59-8.70 (1H, m), 10.58-10.94 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 442 [M+H]⁺

実施例 176

1-(2-(6-(4-ニトロ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-フルオロニトロベンゼンを用いて、実施例172と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.40-2.50 (7H, m), 3.50-3.95 (2H, m), 5.05-5.40 (1H, m), 7.00-7.80 (5H, m), 7.80-7.95 (1H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 8.30-8.45 (1H, m), 8.60-8.70 (1H, m), 10.60-11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 444 [M+H]⁺

実施例177

1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例172 (工程1) で得られた4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例67、及び実施例146 (工程12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.51-2.58 (7H, m), 3.43-3.90 (2H, M), 5.09-5.55 (1H, m), 6.73-7.60, 7.69-8.04, 8.29-8.69 (10H, each m)

ESI-MS (m/e): 467 [M+H]⁺

実施例178

1-(2-(6-(4-(5-メチル-(1, 2, 4) オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例172 (工程1) で得られた4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-フェニル-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例68、実施例71及び実施例146 (工程12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.49-2.7 (10H, m), 3.39-3.90 (2H, m), 5.17-5.52 (1H, m), 6.26-8.89 (11H, m)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]⁺

実施例179

3-(4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-フェニル)-4H-(1, 2, 4) オキサジアゾール-5-オン

実施例172 (工程1) で得られた4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例68、実施例69、及び実施例146 (工程12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.82-2.47 (7H, m), 3.60-3.3.94 (2H, m), 5.24-5.43 (1H, m), 7.15-8.05 (8H, m), 8.23-8.31 (1H, m), 8.71-8.78 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 483 [M+H]⁺

実施例180

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-1, 3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン

(工程1)

1-(2-(6-(3,4-ジニトロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

4-フルオロ-1,2-ジニトロベンゼンを用いて、実施例172(工程1)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物72mgを赤色油状物質として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.80-2.57 (7H, m), 3.61-4.02 (2H, m), 5.27-5.60 (1H, m), 6.77-7.60 (6H, m), 7.91-8.06 (1H, m), 8.17-8.33 (1H, m), 8.72 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 455 [M+H]⁺

(工程2)

1-(2-(6-(3,4-ジアミノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

1-(2-(6-(3,4-ジニトロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン72mgのエタノール1ml溶液に、ヒドラジン-水和物0.030ml、展開ラネ-ニッケル触媒20mgを加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物44mgを茶色油状物質として得た。

(工程3)

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンの合成

1-(2-(6-(3,4-ジアミノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例69と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色油状物質として得た。

(工程4)

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンの製造

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンを用いて、実施例146(工程12)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をアモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.57 (7H, m), 3.61-4.02 (2H, m), 5.27-5.60 (1H, m), 6.77-7.60 (6H, m), 7.91-8.06 (1H, m), 8.17-8.33 (1H, m), 8.72 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 455 [M+H]⁺

実施例181

1-(2-(6-(3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例180(工程2)で得られた1-(2-(6-(3,4-ジアミノフェノキシ)-

ー2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 19 mg をギ酸 1 ml に溶解し、反応液を 100 度にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸) にて精製し、表題化合物 5.2 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.80-2.25 (7H, m), 3.60-4.00 (2H, m), 5.33-5.69 (1H, m), 7.00-7.80, 7.91-8.04, 8.16-8.30, 8.67-8.80 (10H, each m)

ESI-MS (m/e): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 182

1-(2-(6-(2-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-ピロリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

酢酸を用いて、実施例 181 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.69-2.63 (10H, m), 3.42-3.91 (2H, m), 5.20-5.64 (1H, m), 6.58-7.87 (9H, m), 8.22-8.66 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 183

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリミジン-2-カルボニトリル

5-ブromo-ピリミジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例 172 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81-2.40 (7H, m), 3.56-3.88 (2H, m), 5.08-5.34 (1H, m), 6.75-7.70 (3H, m), 7.81-7.90 (1H, m), 8.33-8.63 (4H, m)

ESI-MS (m/e): 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 184

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリミジン-2-カルボキサミド

実施例 38 で得られた 5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリミジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-2.42 (7H, m), 3.60-3.90 (2H, m), 5.18-5.39 (1H, m), 6.99-7.71 (3H, m), 7.82-7.92 (1H, m), 8.34-8.42 (1H, m), 8.55-8.65 (3H, m)

ESI-MS (m/e): 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 185

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)安息香酸 エチルエステル

4-フルオロ安息香酸 エチルエステルを用いて、実施例 172 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.41 (3H, m), 1.70-2.38 (7H, m), 3.53-3.87 (2H, m), 4.32-4.41 (2H, m), 5.14-5.45 (1H, m), 6.96-7.67 (5H, m), 7.82-7.91 (

1 H, m), 7.98-8.06 (2 H, m), 8.34-8.43 (1 H, m), 8.61-8.68 (1 H, m)

ESI-MS (m/e): 471 [M+H]⁺

実施例 186

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(工程 1)

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

実施例 146 (工程 10) で得られた 1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 29.2 mg のテトラヒドロフラン溶液 1 ml に、ジイソプロピルアミン 0.019 ml、トリフェニルホスフィン 27.6 mg、2-フェニル-エタノール 0.011 ml を順次加え、反応液を室温で攪拌した。6 時間後、反応液にジイソプロピルアミン 0.040 ml、トリフェニルホスフィン 53.2 mg、2-フェニル-エタノール 0.023 ml を順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 31.3 mg を褐色油状物質として得た。

(工程 2)

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例 146 (工程 12) と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.59-2.23 (7 H, m), 2.87-3.10, 3.50-3.86, 3.96-4.35 (6 H, each m), 5.04-5.13, 5.46-5.57 (1 H, each m), 6.53-7.55 (8 H, m), 7.77-7.89 (1 H, m), 8.32-8.40 (1 H, m), 8.54-8.65 (1 H, m), 10.73-11.14 (1 H, m)

ESI-MS (m/e): 427 [M+H]⁺

実施例 187

1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(工程 1)

2-(2-フルオロ-5-ニトロ-フェニル)-ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

3-ブロモ-4-フルオロ-ニトロベンゼン 4.3 g と 1-(t-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸 5.0 g のジメトキシエタン 130 ml と水 22 ml の混合溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 1.1 g、炭酸ナトリウム 4.2 g を加え、反応液を一終夜加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) により精製し、表題化合物 5.2 g を黄色油状物として得た。

(工程 2)

2-(2-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-ニトロ-フェニル)ピロール

ー1ーカルボン酸 tーブチルエステルの合成

2ー(2ーフルオロー5ーニトロフェニル)ーピロールー1ーカルボン酸 tーブチルエステル 2.5 g と 4ーメタンスルホニルフェノール 1.55 g のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に、炭酸カリウム 3.38 g を加え、反応液を 100 度で 2 時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製し、表題化合物 2.87 g を微黄色固体として得た。

(工程 3)

2ー(5ーアミノー2ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーフェニル)ーピロリジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステルの合成

2ー((2ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ー5ーニトロフェニル)ピロールー1ーカルボン酸 tーブチルエステル 2.87 g のエタノール溶液 120 ml に、触媒として 5%白金炭素 1.0 g を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル)により精製し、表題化合物 1.51 g を白色固体として得た。

(工程 4)

1ー(2ー(5ーアミノー2ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーフェニル)ーピロリジンー1ーイル)ー2, 2, 2ートリフルオロエタノンの合成

2ー(5ーアミノー2ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーフェニル)ーピロリジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル 1.51 g のベンゼン溶液 25 ml に亜鉛粉末 342 mg とクロロギ酸ベンジル 650 mg を加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を 4 規定塩酸ー1, 4 ジオキサン溶液 20 ml に溶解し、反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得られた粗生成物をクロロホルム 30 ml に溶解し氷冷下ピリジン 2 ml と無水トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え、反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物のメタノール 100 ml 溶液に触媒として 10%パラジウムー炭素 50 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/3)により精製し、表題化合物 1.1 g を白色固体として得た。

(工程 5)

1ー(2ー(5ーアミノー2ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ー4ーニトロフェニル)ーピロリジンー1ーイル)ー2, 2, 2ートリフルオロエタノンの合成

1ー(2ー(5ーアミノー2ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ーフェニル)ーピロリジンー1ーイル)ー2, 2, 2ートリフルオロエタノン 588 mg をトリフルオロ酢酸 2 ml に溶解し、硝酸カリウム 153 mg を加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、表題化合物 521 mg を黄色固体として得た。

(工程 6)

2, 2, 2ートリフルオロー1ー(2ー(6ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ー2ーピリジンー2ーイルー3Hーベンズイミダゾールー5ーイル)ーピロリジンー1ーイル)ーエタノンの合成

1ー(2ー(5ーアミノー2ー(4ーメタンスルホニルフェノキシ)ー4ーニトロフ

エニル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン 521 mg の 10 ml エタノール溶液に触媒として展開ラネーニッケル触媒 100 mg を加え、水素雰囲気下、反応液を一終夜撹拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物 448 mg をメタノール 10 ml に溶解し、ピリジン - 2 - カルボキサルデヒド 226 mg を加え、反応液を 50 度で一終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 20/1) により精製し、表題化合物 410 mg 淡黄色固体として得た。

(工程 7)

5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾールの合成

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン 375 mg をメタノール 16 ml と水 3 ml の混合溶液に溶解し、炭酸カリウム 500 mg を加え、反応液を室温で一終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え希釈した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 10/1/0.1) により精製し、表題化合物 270 mg を淡黄色固体として得た。

(工程 8)

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの製造

5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール 10 mg の塩化メチレン 1 ml 溶液に、無水酢酸 3 μ l を加えた後、反応液を室温で 1 時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として 9.3 mg 得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 1.60 - 2.40 (7 H, m), 3.05 and 3.08 (total 3 H, each s), 3.52 - 3.90 (2 H, m), 5.13 - 5.37 (1 H, m), 7.08 - 7.69 (5 H, m), 7.83 - 7.97 (3 H, m), 8.32 - 8.40 (1 H, m), 8.61 - 8.70 (1 H, m)

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]⁺

実施例 188

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン A, B

実施例 187 (工程 7) で得られた 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール 230 mg を光学分活用カラム (CHIRALPAK AD 2 cm ϕ \times 25 cm L (ダイセル化学工業社製)、移動相: ヘキサン/2 - プロパノール/ジエチルアミン 20/80/0.1、流速: 10 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマー A (保持時間: 19.0 min) を 100 mg、エナンチオマー B (保持時間: 99.1 min) を 99.1 mg それぞれ黄色油状物質として得た。

実施例 189

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン A

実施例 188 で得られたエナンチオマー A 12 mg の塩化メチレン 1 ml 溶液に、無水酢酸 3 μ l を加えた後、反応液を室温で 1 時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5

744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物のキラル体の1つを白色固体として10.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.60–2.40 (7H, m), 3.05 and 3.08 (total 3H, each s), 3.52–3.90 (2H, m), 5.13–5.37 (1H, m), 7.08–7.69 (5H, m), 7.83–7.97 (3H, m), 8.35–8.43 (1H, m), 8.61–8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

比旋光度: $[\alpha]^{24}_{\text{D}}$ (c=0.100, エタノール) –46.9度

実施例 190

1 – (2 – (6 – (4 – メタンスルホニルフェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 3 H – ベンゾイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – エタノン B

実施例 43 で得られたエナンチオマー B 44 mg の塩化メチレン 1 ml 溶液に、無水酢酸 11 μl を加えた後、反応液を室温で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物のキラル体の1つを白色固体として43.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.40 (7H, m), 3.05 and 3.08 (total 3H, each s), 3.52–3.90 (2H, m), 5.13–5.37 (1H, m), 7.08–7.69 (5H, m), 7.83–7.97 (3H, m), 8.35–8.43 (1H, m), 8.61–8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

比旋光度: $[\alpha]^{24}_{\text{D}}$ (c=0.100, エタノール) +47.7度

実施例 191

2, 2, 2 – トリフルオロ – 1 – (2 – (6 – (4 – フルオロフェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 3 H – ベンゾイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – エタノン

4 – フルオロフェノールを用いて、実施例 187 (工程 2) ~ (工程 6) と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96–2.21 (3H, m), 2.31–2.43 (1H, m), 3.77–4.08 (2H, m), 5.47–5.70 (1H, m), 6.88–6.91 (1H, m), 7.00–7.08 (4H, m), 7.26–7.50 (2H, m), 7.82–7.85 (1H, m), 8.31–8.35 (1H, m), 8.57–8.61 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 192

1 – (2 – (6 – (4 – フルオロフェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 3 H – ベンゾイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – エタノン

4 – フルオロフェノールを用いて、実施例 187 (工程 2) ~ (工程 8) と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83–2.03 (6H, m), 2.32–2.41 (1H, m), 3.58–3.86 (2H, m), 5.26–5.57 (1H, m), 6.96–7.06 (5H, m), 7.24–7.35 (2H, m), 7.80–7.88 (1H, m), 8.30–8.37 (1H, m), 8.56–8.62 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 193

1 – (2 – (6 – (4 – フルオロフェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 3 H – ベンゾイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – 2 – ヒドロキシ – エタノン

4 – フルオロフェノールを用いて、実施例 187 (工程 2) ~ (工程 7) と同様な方法で

得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 20 mg のクロロホルム 1 ml 溶液に、グリコール酸 4.5 mg、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 12.3 mg 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 15.4 mg を順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を 9.4 mg 得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.88-2.13 (3H, m), 2.20-2.43 (1H, m), 3.40-4.21 (4H, m), 5.14-5.60 (1H, m), 6.85-7.54 (7H, m), 7.78-7.86 (1H, m), 8.29-8.37 (1H, m), 8.56-8.61 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 433 [M+H]⁺

実施例 194

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-メトキシエタノン

メトキシ酢酸を用いて、実施例 193 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.41 (4H, m), 3.26-3.46 (3H, m), 3.52-4.16 (4H, m), 5.28-5.60 (1H, m), 6.79-7.57 (7H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 8.28-8.38 (1H, m), 8.56-8.62 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 447 [M+H]⁺

実施例 195

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン

3-フェニルプロピオン酸を用いて、実施例 193 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.82-3.03 (8H, m), 3.48-3.93 (2H, m), 5.13-5.99 (1H, m), 6.82-7.60 (12H, m), 7.80-7.08 (1H, m), 8.09-8.39 (1H, m), 8.56-8.66 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 507 [M+H]⁺

実施例 196

(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル-メタノン

実施例 193 で得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 20 mg のクロロホルム 1 ml 溶液に、1-t-ブトキシカルボニル-D-プロリン 13.8 mg、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 12.3 mg 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 15.4 mg を順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、得られた残渣を 4 規定塩酸-酢酸エチル溶液 1 ml に溶解し、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (NH-TLC プレート (FUJISILYSSIA CHEMICAL 社製)、クロロホルム/メタノール=30/1) にて精製し、表題化合物を油状物質として 20.8 mg 得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 0.82-4.00 (13H, m), 5.23-5.61 (1H, m), 6.82-7.59 (7H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.32-8.39 (1H, m), 8.57-8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 472 [M+H]⁺

実施例 197

(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル-メタノン

1-t-ブトキシカルボニル-L-プロリンを用いて、実施例 196 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 0.82-4.00 (13H, m), 5.23-5.61 (1H, m), 6.82-7.59 (7H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.30-8.39 (1H, m), 8.57-8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 472 [M+H]⁺

実施例 198

2-ジメチルアミノ-1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

N, N-ジメチルグリシン塩酸塩を用いて、実施例 193 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.81-2.57 (10H, m), 2.76-3.96 (4H, m), 5.41-5.62 (1H, m), 6.94-7.37 (7H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 8.33-8.38 (1H, m), 8.59-8.68 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 460 [M+H]⁺

実施例 199

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-プロパン-1-オン

プロピオン酸を用いて、実施例 193 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 0.95-1.24 (3H, m), 1.70-2.60 (6H, m), 3.52-3.94 (2H, m), 5.24-5.62 (1H, m), 6.75-7.66 (7H, m), 7.77-7.92 (1H, m), 8.27-8.44 (1H, m), 8.52-8.68 (1H, m), 10.66-11.08 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 431 [M+H]⁺

実施例 200

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-ブタン-1-オン

n-酪酸を用いて、実施例 193 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 0.70-1.07 (3H, m), 1.40-2.44 (8H, m), 3.53-3.91 (2H, m), 5.25-5.60 (1H, m), 6.72-7.66 (7H, m), 7.80-7.93 (1H, m), 8.30-8.44 (1H, m), 8.53-8.68 (1H, m), 10.68-11.18 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 445 [M+H]⁺

実施例 201

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-3-ヒドロキシプロパン-1-オン

3-ヒドロキシプロピオン酸を用いて、実施例 193 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.43-2.73 (6H, m), 3.24-4.27 (5H, m), 5.24-5.60 (1H, m), 6.75-7.60 (7H, m), 7.

7.6-7.88 (1H, m), 8.27-8.40 (1H, m), 8.53-8.66 (1H, m), 10.44-11.01 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 447 [M+H]⁺

実施例 202

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-メチルアミノエタノール

N-tert-ブトキシカルボニルグリシンを用いて、実施例 196 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.82-2.01 (3H, m), 2.43-2.56 (4H, m), 3.25-4.15 (4H, m), 5.32-5.37 (1H, m), 7.00-7.31 (4H, m), 7.38-7.58 (2H, m), 8.03-8.08 (1H, m), 8.37-8.43 (1H, m), 8.69-8.79 (1H, m), 8.80-8.94 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 446 [M+H]⁺

実施例 203

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(1-メタンスルホニルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 193 で得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール 20 mg の酢酸エチル 1 ml 溶液に、トリエチルアミン 10 μl 及び塩化メタンスルホン 5 μl を順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として 12.8 mg 得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.08 (3H, m), 2.28-2.42 (1H, m), 2.81 and 2.84 (total 3H, each s), 3.47-3.74 (2H, m), 5.17-5.37 (1H, m), 6.79-7.93 (8H, m), 8.30-8.37 (1H, m), 8.57-8.61 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 453 [M+H]⁺

実施例 204

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(1-ピリミジン-2-イル-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール

実施例 193 で得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール 17.1 mg のエタノール 2 ml 溶液に、トリエチルアミン 13 μl 及び 2-クロロピリミジン 6.3 mg を順次加え、反応液を 3 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 4.0 mg を白色個体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.98-2.15 (3H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.90-4.07 (1H, m), 5.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.43 (1H, br s), 6.87-7.55 (7H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 8.15-8.34 (3H, m), 8.55-8.58 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 453 [M+H]⁺

実施例 205

2-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-アセトアミド

実施例 193 で得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-

6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール20mgのアセトニトリル1ml溶液に、炭酸カリウム11.4mg、及びヨードアセトアミド11.1mgを順次加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸)にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物7.1mgを白色個体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.04 (3H, m), 2.20-2.13 (1H, m), 2.80-2.85 (1H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 3.96-4.03 (1H, m), 5.41-5.52 (1H, m), 6.90-7.34 (5H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.65 and 8.00 (total 1H, each s), 7.83-7.87 (1H, m), 8.36-8.39 (1H, m), 8.59-8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例206

2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 エチルエステル

実施例193で得られた5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール20mgのベンゼン1ml溶液に、亜鉛粉末5.2mg及びクロロギ酸エチル6ulを順次加え、反応液を室温で一終夜撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物を白色固体として10.1mg得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.31 (3H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 2.20-2.39 (1H, m), 3.50-3.79 (2H, m), 3.91-4.17 (2H, m), 5.17-5.38 (1H, m), 6.81-7.63 (7H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 8.28-8.39 (1H, m), 8.55-8.63 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例207

2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド

実施例187(工程7)で得られた5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール17.1mgの塩化メチレン1ml溶液に、ジメチルアミノピリジン5mg及びイソシアン酸トリメチルシリル29ulを順次加え、反応液を室温で一終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水溶液で洗浄した。乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸)にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物10.9mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83-2.09 (3H, m), 2.22-2.40 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.56-3.82 (2H, m), 4.35 and 4.62 (total 2H, each br s), 5.01-5.20 (1H, m), 7.08-7.95 (8H, m), 8.34-8.40 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例208

2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド A, B

実施例 207 で得られたラセミ体の 2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド 10 mg を光学分活用カラム (CHIRALPAK AD 2 cm ϕ \times 25 cm L (ダイセル化学工業社製)、移動相: ヘキサン/エタノール 20/80、流速: 10 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマー A (保持時間: 17.9 min) を 4.4 mg、エナンチオマー B (保持時間: 27.6 min) を 4.4 mg それぞれ白色固体として得た。

(エナンチオマー A)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83-2.09 (3H, m), 2.22-2.40 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.56-3.82 (2H, m), 4.35 and 4.62 (total 2H, each brs), 5.01-5.20 (1H, m), 7.08-7.95 (8H, m), 8.34-8.40 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

比旋光度: $[\alpha]_D^{24}$ ($c=0.100$, エタノール) -27.4 度

(エナンチオマー B)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83-2.09 (3H, m), 2.22-2.40 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.56-3.82 (2H, m), 4.35 and 4.62 (total 2H, each brs), 5.01-5.20 (1H, m), 7.08-7.95 (8H, m), 8.34-8.40 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

比旋光度: $[\alpha]_D^{24}$ ($c=0.100$, エタノール) +28.4 度

実施例 209

2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド

実施例 193 で得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 31.2 mg の塩化メチレン 1 ml 溶液に、ジメチルアミノピリジン 2 mg、及びイソシアン酸トリメチルシリル 59 μ l を順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水溶液で洗浄した。乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル 0.1% トリフルオロ酢酸) にて精製し、表題化合物 17.9 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-2.08 (3H, m), 2.32-2.48 (1H, m), 3.62-3.87 (2H, m), 4.34 and 4.71 (total 2H, each brs), 5.15-5.30 (1H, m), 6.91-7.73 (7H, m), 7.81-7.87 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 210

2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド A, B

実施例 209 で得られたラセミ体の 2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド 9.0 mg を光学分活用カラム (CHIRALPAK AD 2 cm ϕ \times 25 cm L (ダイセル化学工業社製)、移動相: ヘキサン/2-プロパノール 50/50、流速: 10 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマー A (保持時間: 12.1 min) を 3.5 mg、エナンチオマー B (保持時間: 26.9 min) を 3.5 mg それぞれ白色固体として得た。

(エナンチオマーA)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.88–2.08 (3H, m), 2.32–2.48 (1H, m), 3.62–3.87 (2H, m), 4.34 and 4.71 (total 2H, each brs), 5.15–5.30 (1H, m), 6.91–7.73 (7H, m), 7.81–7.87 (1H, m), 8.31–8.37 (1H, m), 8.59–8.61 (1H, m)

$[\text{M}+\text{H}]^+=418$

(エナンチオマーB)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.88–2.08 (3H, m), 2.32–2.48 (1H, m), 3.62–3.87 (2H, m), 4.34 and 4.71 (total 2H, each brs), 5.15–5.30 (1H, m), 6.91–7.73 (7H, m), 7.81–7.87 (1H, m), 8.31–8.37 (1H, m), 8.59–8.61 (1H, m)

$[\text{M}+\text{H}]^+=418$

実施例211

2-(6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド

4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-ベンズアミドを用いて、実施例187(工程2)～(工程7)、及び実施例207と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85–2.07 (3H, m), 2.28–2.43 (1H, m), 3.00–3.18 (6H, m), 3.60–3.80 (2H, m), 5.10–5.23 (1H, m), 7.01–7.76 (7H, m), 7.83–7.88 (1H, m), 8.33–8.39 (1H, m), 8.63–8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例212

2-(6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド A, B

実施例211で得られたラセミ体の2-(6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド72.2mgを光学分活用カラム(CHIRALPAK AD 2cm ϕ \times 25cmL(ダイセル化学工業社製)、移動相:ヘキサン/エタノール 40/60、流速:10ml/min)にて光学分割し、エナンチオマーA(保持時間:18.1min)を31.6mg、エナンチオマーB(保持時間:23.9min)を31.7mgそれぞれ白色固体として得た。

(エナンチオマーA)

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85–2.07 (3H, m), 2.28–2.43 (1H, m), 3.00–3.18 (6H, m), 3.60–3.80 (2H, m), 5.10–5.23 (1H, m), 7.01–7.76 (7H, m), 7.83–7.88 (1H, m), 8.33–8.39 (1H, m), 8.63–8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(エナンチオマーB)

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85–2.07 (3H, m), 2.28–2.43 (1H, m), 3.00–3.18 (6H, m), 3.60–3.80 (2H, m), 5.10–5.23 (1H, m), 7.01–7.76 (7H, m), 7.83–7.88 (1H, m), 8.33–8.39 (1H, m), 8.63–8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例213

2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルアミド

イソシアン酸エチルを用いて、実施例 209 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.94–1.07 (3H, m), 1.80–2.03 (3H, m), 2.25–2.41 (1H, m), 3.10–3.26 (2H, m), 3.57–3.74 (2H, m), 4.02–4.14 (1H, m), 5.07–5.23 (1H, m), 6.85–7.66 (7H, m), 7.78–7.85 (1H, m), 8.30–8.38 (1H, m), 8.54–8.63 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 214

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

ピラジン-2-カルボキサアルデヒドを用いて、実施例 187 (工程 6) ~ (工程 8) と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86–2.08 (7H, m), 3.37–3.90 (2H, m), 5.27–5.55 (1H, m), 6.76–7.64 (6H, m), 8.32–8.62 (2H, m), 9.53–9.56 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 215

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

チアゾール-2-カルボキサアルデヒドを用いて、実施例 187 (工程 6) ~ (工程 8) と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.23 (6H, m), 2.24–2.43 (1H, m), 3.50–3.88 (2H, m), 5.28–5.57 (1H, m), 6.64–7.62 (7H, m), 7.89–7.94 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 216

(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-メタノール

D, L-プロリノールを用いて、実施例 16 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64–1.92 (3H, m), 1.97–2.06 (1H, m), 3.00–3.12 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.38–3.46 (1H, m), 3.53–3.64 (2H, m), 3.84 (1H, brs), 6.98 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.10 and 7.22 (total 1H, each s), 7.33–7.40 (1H, m), 7.50–7.57 (1H, m), 7.80–7.90 (3H, m), 8.34–8.41 (1H, m), 8.62–8.63 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 217

1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル

D, L-プロリン メチルエステル塩酸塩を用いて、実施例 16 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83–2.03 (3H, m), 2.20–2.28 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.20–3.86 (2H, m), 3.54 (3H, s), 4.28–4.53 (1H, m), 6.91–7.37 (3H, m), 7.32–7.38 (2H, m), 7.81–7.87 (3H, m), 8.30–8.39 (1H, m)

m), 8.61-8.62 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]⁺

実施例 218

1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルアミド

DL-プロリン メチルアミド塩酸塩を用いて、実施例 16 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.03 (3H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.46-2.53 (3H, m), 3.06 (3H, s), 3.20-3.26 (1H, m), 3.60-3.78 (1H, m), 4.18-4.24 (1H, m), 7.02-7.60 (3H, m), 7.03 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.82-7.92 (1H, m), 7.89 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.63 (1H, d, J=4.7 Hz)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]⁺

実施例 219

1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボキサミド

DL-プロリン アミド塩酸塩を用いて、実施例 16 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.91-2.03 (3H, m), 2.26-2.50 (1H, m), 3.02 and 3.06 (total 3H, each s), 3.18-3.28 (1H, m), 3.63-3.91 (1H, m), 4.13-4.29 (1H, m), 6.04-6.33 (1H, m), 6.86-7.28 (4H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.80-7.92 (3H, m), 8.34-8.38 (1H, m), 8.48-8.63 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]⁺

実施例 220

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル)-エタノン

(工程 1)

2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-ピリジンの合成

3-ブromo-4-フルオロニトロベンゼン 2.1 g と 2-トリメチルスズ-ピリジン 2.3 g の 1, 4-ジオキサン 20 ml 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.55 g を加え、反応液を一終夜加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=7/1) により精製し、表題化合物 1.6 g を黄色固体として得た。

(工程 2)

2-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-ニトロフェニル)-ピリジンの合成

4-フルオロ-3-ピリジルニトロベンゼン 600 mg と 4-フルオロフェノール 347 mg のジメチルホルムアミド溶液 10 ml に、炭酸カリウム 713 mg を加え、反応液を 100 度で 1 時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) により精製し、表題化合物 840 mg を淡黄色固体として得た。

(工程 3)

(4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ピリジン-2-イルフェニル)-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

2-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-ニトロフェニル)-ピリジン 840 mg

g の酢酸エチル 10 ml 溶液に触媒として 10%パラジウム-炭素 100 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜撹拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、二炭酸ジ-*t*-ブチル 1.5 g を加え、反応液を 60 度で一終夜撹拌した。冷却後反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10：1）により精製し、表題化合物 880 mg を白色固体として得た。

（工程 4）

1-（2-（5-アミノ-2-（4-フルオロフェノキシ）-フェニル）-ピペリジン-1-イル）-エタノールの合成

（4-（4-フルオロフェノキシ）-3-ピリジン-2-イル-フェニル）-カルバミン酸 *t*-ブチルエステル 300 mg のエタノール溶液 20 ml に無水酢酸 0.3 ml と触媒として 10%パラジウム-炭素 100 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜撹拌した。触媒をセライトにて濾去し、濾液を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を 4 規定塩酸-1, 4 ジオキサン溶液 5 ml に溶解し、反応液を室温で 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル）により精製し、表題化合物 190 mg を淡黄色固体として得た。

（工程 5）

1-（2-（5-アミノ-2-（4-フルオロフェノキシ）-4-ニトロフェニル）-ピペリジン-1-イル）-エタンの合成

1-（2-（5-アミノ-2-（4-フルオロフェノキシ）-フェニル）-ピペリジン-1-イル）-エタノン 190 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、硝酸カリウム 64 mg を加え、反応液を室温で一終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1）により精製し、表題化合物 188 mg を黄色固体として得た。

（工程 6）

1-（2-（6-（4-フルオロフェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル）-ピペリジン-1-イル）エタノールの製造

1-（2-（5-アミノ-2-（4-フルオロフェノキシ）-4-ニトロフェニル）-ピペリジン-1-イル）-エタン 180 mg のエタノール溶液 10 ml に触媒として展開ラネ-ニッケル触媒 50 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜撹拌した。触媒をセライト濾去し、濾液を減圧留去し、粗生成物を 171 mg 得た。得られた粗生成物 50 mg を *N*-メチルピロリドン 1 ml に溶解し、ピリジン-2-カルボキサアルデヒド 16 mg を加え、反応液を室温で三日間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒を減圧留去し、反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー（ODS-AS-360-CC（YMC 社製）移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸）により精製し、表題化合物 36 mg を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.60-1.85 (3H, m), 1.92-2.09 (5H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 3.50-3.78 (2H, m), 5.35-5.38 (1H, m), 6.94-7.08 (5H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.84-7.89 (1H, m), 8.35-8.38 (1H, m), 8.62-8.67 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 431 [M+H]⁺

参考例 1

[1, 2, 4] チアジアゾール-5-カルボン酸

チオオキサム酸エチル 1 g のクロロホルム 10 ml 溶液に、*N*, *N*-ジメチルホルムアミ

ドジメチルアセタール 2 ml を加え、反応液を室温にて 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1～1／2）にて精製し、アミジン体 1.1 g を赤色油状物質として得た。アミジン体 1.09 g 及びピリジン 0.95 ml のエタノール 18 ml 溶液に、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸 721 mg のエタノール 20 ml 溶液を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）にて精製し、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル 304 mg を淡黄色油状物質として得た。

得られた [1, 2, 4] チアジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル 300 mg のメタノール 8 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 5.7 ml を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧留去した後、残渣を 2 規定塩酸にて中和した。反応液を減圧留去した後、残渣をクロロホルム-メタノール＝10／1 にて洗浄し、得られた有機層を減圧留去することにより、表題化合物 65.3 mg を白色固体として得た。

【産業上の利用可能性】

【0368】

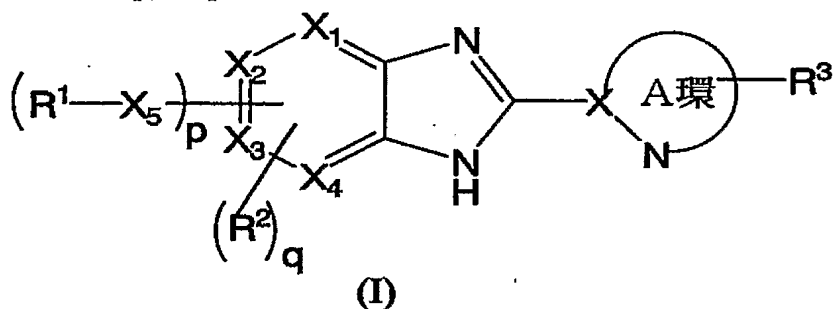
式 (I) で表される本発明に係る置換ベンズイミダゾール誘導体は優れたグルコキナーゼ活性を示すことから、医薬の分野において糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

【書類名】要約書

【要約】

本発明は、新規 2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体である、式 (I)

【化 1】



[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁乃至X₄は、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し、R¹は、アリール、ヘテロ環、C₃-7シクロアルキルなどを示し、X₅は、-O-、-S-、単結合などを示し、R²は、ヒドロキシ、-(CH₂)₁₋₄OHなどを示し、R³は、水素、C₁-6アルキルなどを示し、pは、1乃至3の整数を示し、qは、0乃至3の整数を示し、かつ、p+qは、2、3又は4を示す。]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 4 3 6 9 9 2
受付番号	2 0 4 0 0 0 1 0 6 1 9
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 3 月 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 15 年 12 月 29 日

特願 2 0 0 3 - 4 3 6 9 9 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 5 0 7 2]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号

氏 名

萬有製薬株式会社